

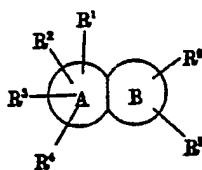


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

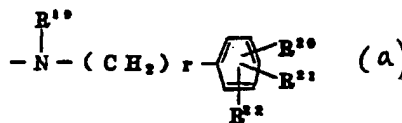
| | | | |
|---|--|---|----------------------------|
| (51) 国際特許分類 5 C07D 215/00, 215/00, 235/00 C07D 239/72, 239/84, 239/94 C07D 239/95, A61K 31/47 A61K 31/505 | | A1 | (11) 国際公開番号 WO 93/07124 |
| | | (43) 国際公開日 1993年4月15日 (15.04.1993) | |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP92/01258 (22) 国際出願日 1992年9月30日 (30. 09. 92) | | (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP] 〒112-88 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo, (JP) | |
| (30) 優先権データ 特願平3/320853 1991年9月30日 (30. 09. 91) JP | | (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 高瀬保孝 (TAKASE, Yasutaka) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市春日4-19-13 エーザイ紫山寮308 Ibaraki, (JP) 渡辺信久 (WATANABE, Nobuhisa) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市天久保2-23-5 メゾン学園105 Ibaraki, (JP) 松井 誠 (MATSUI, Makoto) [JP/JP] 〒466 愛知県名古屋市中区山里町69番地 Aichi, (JP) 生田博憲 (IKUTA, Hironori) [JP/JP] 〒300-12 茨城県牛久市栄町2-35-12 Ibaraki, (JP) 木村慎治 (KIMURA, Teiji) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市梅園2-16-1 ルンビーニ梅園604 Ibaraki, (JP) 佐伯隆生 (SAEKI, Takao) [JP/JP] 〒302-01 茨城県北相馬郡守谷町松前台2-9-6 Ibaraki, (JP) | |
| | | (74) 代理人 弁理士 古谷 馨, 外 (FURUYA, Kaoru et al.) 〒103 東京都中央区日本橋堀留町1-8-11 日本橋TMビル Tokyo, (JP) | |
| | | (81) 指定国 AT (欧州特許), AU, BE (欧州特許), CA, OH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FI, FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), HU, IE (欧州特許), IT (欧州特許), JP, KR, LU (欧州特許), NL (欧州特許), NO, RU, SE (欧州特許), US. | |
| | | 添付公開書類 国際調査報告書 | |

(54) Title : NITROGENOUS HETEROCYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称 含窒素複素環化合物



(1)



(a)

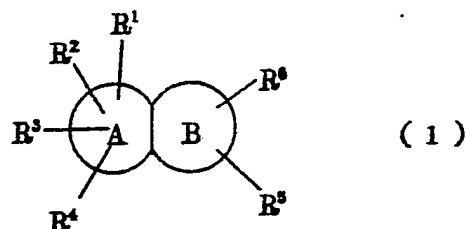
(57) Abstract

A nitrogenous heterocyclic compound represented by general formula (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof, efficacious in treating various ischemic cardiac diseases, wherein ring A represents a benzene, pyridine or cyclohexane ring; ring B represents a pyridine, pyrimidine or imidazole ring; R¹, R², R³ and R⁴ represent each hydrogen, halogen, lower alkoxy, etc.; R⁵ represents -NR¹¹R¹² (wherein R¹¹ and R¹² represent each hydrogen, lower alkyl, etc.), etc.; and R⁶ represents (a) (wherein R¹⁹ represents hydrogen, lower alkyl, etc.; R²⁰, R²¹ and R²² represent each hydrogen, halogen, hydroxy, etc.; and r represents an integer of 0.1 to 8), etc.

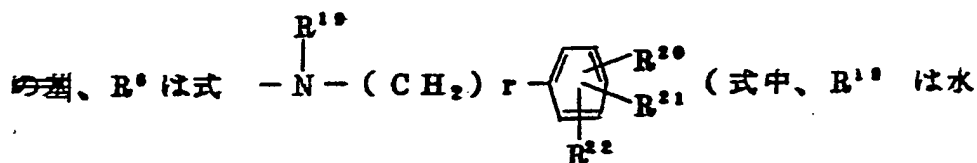
BEST AVAILABLE COPY

(57) 要約

種々の虚血性心疾患などに有効な、下記式(1)で表される含窒素複素環化合物またはその薬理的に許容できる塩を提供する。



〔式(1)中、環Aはベンゼン環、ピリジン環又はシクロヘキサン環、環Bはピリジン環、ピリミジン環又はイミダゾール環を意味する。R¹、R²、R³及びR⁴は水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基等の基を意味し、R⁵は式-NR¹¹R¹²(式中、R¹¹、R¹²は水素原子、低級アルキル基等の基を意味する。)で示される基等



素原子、低級アルキル基等の基、R²⁰、R²¹、R²²は水素原子、ハロゲン原子、水酸基等の基を意味する。rは0又は1~8の整数を意味する。)で示される基等を意味する。〕

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ バナン
BR ブラジル
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CS チェコスロヴァキア
CZ チェッコ共和国
DE ドイツ
DK デンマーク
FI フィンランド
ES スペイン

FR フランス
GA ガボン
GB イギリス
GN ギニア
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IE アイルランド
IT イタリア
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
MC モナコ
MG マダガスカル
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ

NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア連邦
SD スーダン
SE スウェーデン
SK スロヴァキア共和国
SN セネガル
SU ソヴィエト連邦
TD チャード
TG トーゴ
UA ウクライナ
US 米国
VN ヴェトナム

明 細 書

含窒素複素環化合物

〔産業上の利用分野〕

本発明は、医薬として優れた作用を有する含窒素複素環化合物に関する。

〔発明の背景及び先行技術〕

虚血性心疾患の1つである狭心症は、これまで高齢者に多い疾患として知られてきた。その治療剤としては、硝酸及び亜硝酸化合物、カルシウム拮抗剤、 β -遮断剤などが使われてきたが、狭心症治療や心筋梗塞への進展予防にはまだまだ効果が不十分である。さらに最近、生活形態の変化、社会の複雑化に伴うストレスの増大などにより、狭心症患者の年齢の低下、病態の複雑化などがみられるようになり、新しいタイプのより優れた薬剤が渴望されている。

現在使用されている先に挙げた薬剤のうち、硝酸及び亜硝酸化合物の作用は、細胞内セカンドメッセンジャーとして知られているサイクリックヌクレオチドの中のサイクリックGMP（以下cGMPと略す）が関与していると考えられている。cGMPについては血管平滑筋ならびに気管支平滑筋の弛緩作用がよく知られている。これらの薬剤の作用機序は必ずしも明らかではないが、このcGMPの活性はグアニレートシクラーゼを活性化し、cGMP合成を促進することに起因するものと一般に考えられている。しかし、これらの薬剤は、生物学的利用率が低く、比較的作用時間が短い。また、耐性を生じることが報告されており、臨床問題となっている。

このような実情に鑑み、本発明者等は新しいタイプのより優れた薬剤を開発すべく探索研究に着手した。

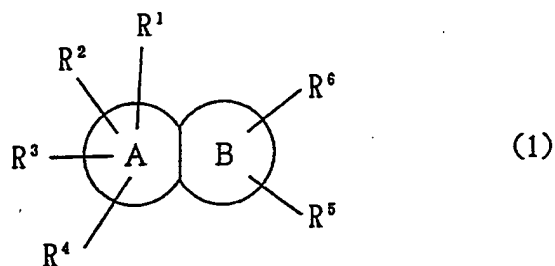
すなわち本発明者らは、cGMPホスホジエステラーゼ（以下cGMP-PD

Eと略す) 阻害作用に着目し、これらの作用を有する化合物について長年にわたって鋭意研究を重ねてきた。その結果下記に示す含窒素複素環化合物がこれらの作用を有し、種々の虚血性心疾患などに有効であることを見出し、本発明を完成した。

医薬として有用なキナゾリン誘導体としては、例えば特表平2-502462号が挙げられるが、本発明化合物とは構造・作用共に異にするものである。

〔発明の開示〕

本発明は、下記一般式(1)で表される含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容できる塩を提供する。

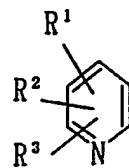


〔式(1) 中、環Aはベンゼン環、ピリジン環又はシクロヘキサン環を意味する。
環Bはピリジン環、ピリミジン環又はイミダゾール環を意味する。〕

ただし、環Aと環Bは2つの原子を共有して結合しており、その共有する原子は炭素原子でも窒素原子でもよい。

なお、環Aがピリジン環の場合であって、このピリジン環の窒素原子を環B

が共有して結合している場合以外のときは、環Aは



で示される

ものとする。

R¹、R²、R³及びR⁴は同一又は相異なる水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいシクロアル

キル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、

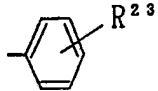
アシルアミノ基、保護されていてもよいカルボキシ基、式 $\text{--}\overset{\text{(O)}_n}{\parallel}\text{S--R}^7$ (式中、 R^7 は低級アルキル基を意味し、 n は 0 又は 1～2 の整数を意味する。) で示さ

れる基、又は、式 $\text{--N}\begin{matrix} \text{R}^{45} \\ \text{R}^{46} \end{matrix}$ (式中、 R^{45} 、 R^{46} は同一又は相異なる水素原子

あるいは低級アルキル基を意味する。 R^{45} と R^{46} が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、別の窒素原子や酸素原子を含んでいてもよい環を形成することができる。また、この環は置換されていてもよい。) で示される基を意味する。また、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 のうちの2つが一緒になってメチレンジオキシ、エチレンジオキシ又はフェニル環を形成してもよい。

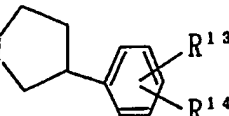
R^5 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ヒドラジノ基、低級アルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、保護されていてもよいカルボキシアルキル基、保護されていてもよいカルボキシアルケニル基、ヒドロキシアルキル基、保護されていてもよいカルボキシ

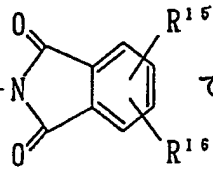
ル基、式 $\text{--}\overset{\text{(O)}_m}{\parallel}\text{S--R}^8$ (式中、 R^8 は低級アルキル基を意味し、 m は 0 又は 1～2 の整数を意味する。) で示される基、式 --O--R^9 (式中、 R^9 は保護されていてもよいヒドロキシアルキル基、保護されていてもよいカルボキシアルキル基又は

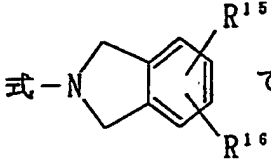
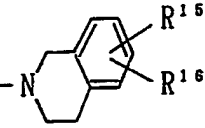
置換されていてもよいベンジル基を意味する。) で示される基、式 

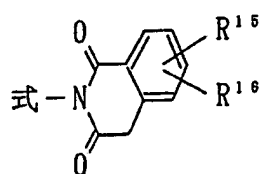
(式中、 R^{23} は水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基又はヒドロキシアルキルオキシ基を意味する。) で示される基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい 1, 3-ベンズジオキシリル基、置換されていてもよい 1, 4-ベンズジオキシリル基、置換さ

れていてもよい 1, 3-ベンズジオキサソリルアルキル基、置換されていてもよい 1, 4-ベンズジオキサシルアルキル基、式 $-C(R^{24})=X$ (式中、 X は酸素原子、硫黄原子又は式 $=N-R^{10}$ (式中、 R^{10} は水酸基、シアノ基又は保護されていてもよいカルボキシアルキルオキシ基を意味する。)) で示される基を意味し、 R^{24} は水素原子又は低級アルキル基を意味する。) で示される基、又は式 $-NR^{11}R^{12}$ (式中、 R^{11} 、 R^{12} は同一又は相異なる水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アミノアルキル基、保護されていてもよいカルボキシアルキル基、アルキルカルバモイル基、保護されていてもよいカルボキシアルキルカルバモイル基、置換されていてもよいヘテロアリアルアルキル基、1, 3-ベンズオキサソリルアルキル基又は 1, 4-ベンズジオキサシルアルキル基を意味する。さらに、 R^{11} と R^{12} が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、別の窒素原子や酸素原子を含んでいてもよい環を形成することができる。また、この環は置換されていてもよい。) で示される基を意味する。

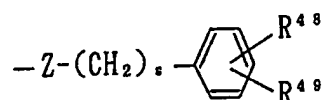
R^6 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、1, 3-ベンズジオキサソリルアルキルオキシ基、1, 4-ベンズジオキサシルアルキルオキシ基、置換されていてもよいフェニルアルキルオキシ基、式 $-N$  (式中、 R^{13} 、 R^{14} は同一又は相異なる水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味する。さらに、 R^{13} 、 R^{14} は一緒になってメチレンジオキシ又はエチレンジオキシを形成

していてもよい。) で示される基、式 $-N$  で示される基、

式 $-N$  で示される基、式 $-N$  で示される基、



式-N¹⁵で示される基（これらの式中、R¹⁵、R¹⁶は、同一又は相異なる水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味する。さらに R¹⁵と R¹⁶は一緒になってメチレンジオキシ又はエチレンジオキシを形成していてもよい。）、ピペリジン-4-スピロ-2'-ジオキササン-1-イル基、式



（式中、R⁴⁸、R⁴⁹は同一又は相異なる水素原子、

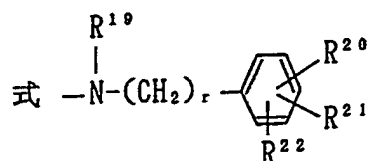
低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味する。さらに、R⁴⁸とR⁴⁹は、一緒になってメチレンジオキシ又はエチレンジオキシを形成していてもよい。Zは

硫黄原子又は酸素原子を意味する。）で示される基、式-N⁵⁰（式中、

R⁵⁰は水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、保護されていてもよいカルボキシル基、シアノ基、ヒドロキシアルキル基又はカルボ

キシアルキル基を意味する。）で示される基、式-N¹⁷-Y-R¹⁸〔式中、R¹⁷は水素原子、低級アルキル基、アシル基、低級アルコキシアルキル基、保護されていてもよいカルボキシアルキル基又はヒドロキシアルキル基を意味する。Yは式-(CH₂)_q-（式中、qは0又は1～8の整数を意味する）で示される基、

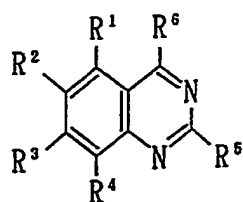
又は式-C⁰-で示される基を意味する。さらに式-(CH₂)_q-で示される基において、qが1～8の整数のとき、それぞれの炭素は1～2個の置換基を有していてもよい。R¹⁸は水素原子、水酸基、保護されていてもよいカルボキシル基、シアノ基、アシル基、置換されていてもよいヘテロアリアル基又は置換されていてもよいシクロアルキル基を意味する。〕で示される基、又は



(式中、 R^{10} は水素原子、低級アルキル基、低級

アルコキシアルキル基、アシル基、保護されていてもよいカルボキシアルキル基又はヒドロキシアルキル基を意味する。 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} は同一又は相異なる水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、低級アルケニル基、アシル基、アシルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノアルキル基、アルキルオキシカルボニルアミノ基、アルキルオキシカルボニルオキシ基又は置換されていてもよいヘテロアリール基を意味する。また、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} のうち2つが一緒になって窒素原子、硫黄原子又は酸素原子を含んでいてもよい飽和又は不飽和の環を形成することができる。 r は0又は1～8の整数を意味する。)で示される基を意味する。]

前記一般式(1)で表される含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩の好ましい態様の一つとして、下記一般式(I)で表されるキナゾリン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩が挙げられる。



(I)

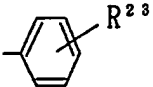
〔式(I)中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は同一又は相異なる水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シアノ基、ア

シルアミノ基、保護されていてもよいカルボキシル基、式 $\text{--}\overset{\text{(O)}}{\parallel}\text{S--R}^7$ (式中、 R^7

は低級アルキル基を意味し、 n は0又は1～2の整数を意味する。)で示される基を意味する。また、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 のうちの2つが一緒になってメチレンジオキシ、エチレンジオキシ又はフェニル環を形成してもよい。

R^5 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ヒドラジノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、保護されていてもよいカルボキシアルキル基、保護されていてもよいカルボキシアルケニル基、ヒドロキシアルキル

基、保護されていてもよいカルボキシル基、式 $\text{--}\overset{\text{(O)}_m}{\underset{\parallel}{\text{S}}}\text{--}\text{R}^8$ (式中、 R^8 は低級アルキル基を意味し、 m は0又は1～2の整数を意味する。)で示される基、式 --O--R^9 (式中、 R^9 は保護されていてもよいヒドロキシアルキル基、保護されていてもよいカルボキシアルキル基又はベンジル基を意味する。)で示される

基、式  (式中、 R^{23} は水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ

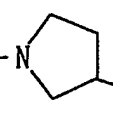
基、ヒドロキシアルキル基又はヒドロキシアルキルオキシ基を意味する。)で示される基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい1, 3-ベンズジオキソリル基、置換されていてもよい1, 4-ベンズジオキシル基、置換されていてもよい1, 3-ベンズジオキソリルアルキル基、置換されていてもよい1, 4-ベンズジオキシルアルキル基、式 $\text{--C(R}^{24})\text{=X}$

(式中、 X は酸素原子又は式 =N--R^{10} (式中、 R^{10} は水酸基又は保護されていてもよいカルボキシアルキルオキシ基を意味する。)で示される基を意味し、

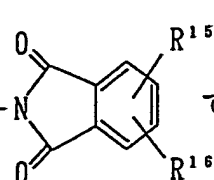
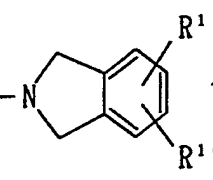
R^{24} は水素原子又は低級アルキル基を意味する。)で示される基、又は式 $\text{--NR}^{11}\text{R}^{12}$ (式中、 R^{11} 、 R^{12} は同一又は相異なる水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アミノアルキル基、保護されていてもよいカルボキシアルキル基、アルキルカルバモイル基、1, 3-ベンズオキソリルアルキル基又は1, 4-ベンズジオキシルアルキル基を意味する。さらに、 R^{11} と R^{12}

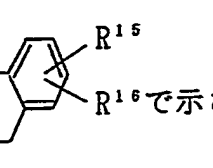
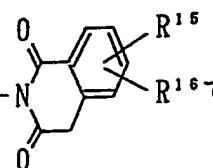
が、それらが結合している窒素原子と一緒に、別の窒素原子や酸素原子を含んでいてもよい環を形成することができる。また、この環は置換されていてもよい。)で示される基を意味する。

R^6 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、1, 3-ベンズジオキソリルアルキルオキシ基、1, 4-ベンズジオキシルアルキルオキシ基、置換されていてもよいフェニルアルキルオキシ

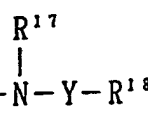
基、式- (式中、 R^{13} 、 R^{14} は同一又は相異なる水素原子、


低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味する。さらに、 R^{13} 、 R^{14} は一緒になってメチレンジオキシ又はエチレンジオキシを形成していてもよい。)で

示される基、式- で示される基、式- で示される基、

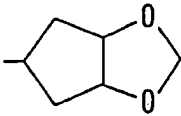
式- で示される基、式- で示される基(これらの式

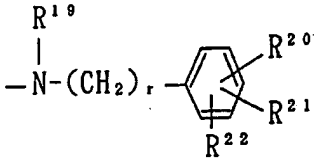
中、 R^{15} 、 R^{16} は、水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味する。さらに R^{15} と R^{16} は一緒になってメチレンジオキシ又はエチレンジオキシを形成していてもよい。)、ピペリジン-4-スピロ-2'-ジオキサソ-1-

イル基、式- (式中、 R^{17} は水素原子、低級アルキル基、アシル基、低級アルコキシアシル基、保護されていてもよいカルボキシアシル基又はヒドロキシアシル基を意味する。Yは式-(CH₂)_q- (式中、qは0

又は1~8の整数を意味する)で示される基、又は式--で示される基を意

味する。さらに式 $-(CH_2)_q-$ で示される基において、 q が1～8の整数のとき、それぞれの炭素は1～2個の置換基を有していてもよい。 R^{18} は水素原子、水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、シアノ基、アシル基、置換され

ていてもよいヘテロアリール基又は式  で示される基を意味す

る。)で示される基、又は式  (式中、 R^{19} は水素

原子、低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基、アシル基、保護されていてもよいカルボキシアルキル基又はヒドロキシアルキル基を意味する。 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} は同一又は相異なる水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、低級アルケニル基、アシル基、アシルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノアルキル基、アルキルオキシカルボニルアミノ基、アルキルオキシカルボニルオキシ基又は置換されていてもよいヘテロアリール基を意味する。また、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} のうち2つが一緒になって窒素原子、硫黄原子又は酸素原子を含んでいてもよい飽和又は不飽和の環を形成することができる。

r は0又は1～8の整数を意味する。)で示される基を意味する。)

また、本発明は、前記含窒素複素環化合物及び／又はその薬理的に許容できる塩を有効成分とする、ホスホジエステラーゼ阻害作用が有効な、特にサイクリック-GMPホスホジエステラーゼ阻害作用が有効な疾患の予防・治療剤を提供する。

そのような疾患として、虚血性心疾患、具体的には狭心症、高血圧、心不全及び喘息が挙げられる。

さらに、本発明は、治療に有効な量の前記含窒素複素環化合物及び／又はその薬理学的に許容できる塩と、薬理学的に許容される賦形剤とからなる医薬組成物を提供する。

そして、本発明は、ホスホジエステラーゼ阻害作用が有効な疾患の治療薬を製造するという含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩の用途、及び、ホスホジエステラーゼ阻害作用が有効な疾患に罹患している患者に、含窒素複素環化合物及び／又はその薬理学的に許容できる塩を、治療に有効な量投与することからなる疾患の治療方法を提供する。

本発明化合物(1)における上記の定義において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{48} 、 R^{49} 、 R^{50} の定義にみられる低級アルキル基とは、炭素数1～8の直鎖もしくは分枝状のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基（アミル基）、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2, 2-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、ヘプチル基、オクチル基などを意味する。これらのうち好ましい基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基などを挙げることができる。これらのうち特に好ましい基としては、メチル基、エチル基を挙げることができる。

また、これら低級アルキル基は、末端の炭素原子がスルホン酸基($-\text{SO}_3\text{H}$) や式 $-\text{ONO}_2$ で示される基で置換されていてもよい。さらに、スルホン酸基は、式 $-\text{SO}_3\text{Na}$ 、式 $-\text{SO}_3\text{K}$ で示される基のような塩を形成していてもよい。

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の定義にみられるハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基とは、上記低級アルキル基の水素原子が1個または2個以上ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基を意味する。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{48} 、 R^{49} 、 R^{50} の定義の中にみられる低級アルコキシ基とは、炭素数1～8の直鎖もしくは分枝状のアルコキシ基、例えばメトキシ基、エトキシ基、 n -プロポキシ基、イソプロポキシ基、 n -ブトキシ基、イソブトキシ基、 sec -ブトキシ基、 tert -ブトキシ基、2-メチルブトキシ基、2,3-ジメチルブトキシ基、ヘキシルオキシ基などを意味する。これらのうち好ましい基としては、メトキシ基、エトキシ基などを挙げることができる。

R^5 、 R^6 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} の定義にみられる低級アルケニル基とは、上記低級アルキル基から誘導される基、例えばエチレン基、プロピレン基、ブチレン基、イソブチレン基などを挙げることができる。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{17} 、 R^{19} 、 R^{23} 、 R^{50} の定義にみられるヒドロキシアルキル基とは、上記の低級アルキル基から誘導される基を意味する。

R^9 の定義において、保護されていてもよいヒドロキシアルキル基とは、ヒドロキシアルキルにおける水酸基が、例えばニトロ基で保護された基である場合や、メチル基、エチル基など上記に掲げた低級アルキル基で保護された基である場合や、アセチル基、プロピオニル基、ブチロイル基、ピバロイル基、ニコチノイル基などのアシル基で保護された基である場合や、その他cGMP-PDE阻害活性を有すると思われる基で保護された基である場合が挙げられる。また、こ

これらの保護基は生体内ではずれて又はそのまま薬効を発揮する。

R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} の定義にみられるアシル基とは、脂肪族、芳香族、複素環から誘導されたアシル基、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基などの低級アルカノイル基、ベンゾイル基、トルオイル基、ナフトイル基などのアロイル基、フロイル基、ニコチノイル基、イソニコチノイル基などのヘテロアロイル基などを挙げることができる。これらのうち好ましくは、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基などを挙げることができる。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{18} 、 R^{50} の定義においてカルボキシ基の保護基としては、メチル、エチル、*t*-ブチルなどの低級アルキル基；*p*-メトキシベンジル、*p*-ニトロベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、フェネチルなどの置換基を有していても良いフェニル基で置換された低級アルキル基；2, 2, 2-トリクロロエチル、2-ヨードエチルなどのハロゲン化低級アルキル基；ピバロイルオキシメチル、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、バレリルオキシメチル、1-アセトキシエチル、2-アセトキシエチル、1-ピバロイルオキシエチル、2-ピバロイルオキシエチルなどの低級アルカノイルオキシ低級アルキル基；パルミトイルオキシエチル、ヘプタデカノイルオキシメチル、1-パルミトイルオキシエチルなどの高級アルカノイルオキシ低級アルキル基；メトキシカルボニルオキシメチル、1-ブトキシカルボニルオキシエチル、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル等の低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基；カルボキシメチル、2-カルボキシエチル等のカルボキシ低級アルキル基；3-フタリジル等の複素環基；4-グリシルオキシベンゾイルオキシメチル、4-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)グリシルオキシ]ベンゾイルオキシメチル等の置換基を有していても良いベンゾイルオキシ低級アルキル基；(5-メチル-2-オキソ-1, 3-

ジオキソレン-4-イル)メチル等の(置換ジオキソレン)低級アルキル基; 1-シクロヘキシルアセチルオキシエチル等のシクロアルキル置換低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチル等のシクロアルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基などが挙げられる。

更に、種々の酸アミドとなっても良いが、生体内で分解してカルボキシル基になりうる保護基であればいかなるものでも良い。これらの保護基は、生体内ではずれて又はそのまま薬効を発揮する。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{18} の定義にみられる置換されていてもよいシクロアルキル基とは、炭素数3~8のものを意味するが、好ましくは炭素数3~6のものである。

R^6 、 R^{18} 、 R^{20} 、 R^{21} および R^{22} の定義にみられる置換されていてもよいヘテロアリール基においてヘテロアリールとは、ヘテロ原子として1~2個の酸素原子、窒素原子または硫黄原子を含んだ5~7員環の単環基または縮合ヘテロ環基をいい、例えばフリル基、ピリジル基、チエニル基、イミダゾリル基、キナゾリル基、ベンゾイミダゾリル基などが挙げられる。

R^{11} 、 R^{12} の定義にみられる置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基においてヘテロアリールとは、上記のヘテロアリール基と同様の意味を有する。また、この場合のアルキル基とは、上記低級アルキル基と同様の意味を有する。

R^{11} 、 R^{12} 及び R^{45} 、 R^{46} の定義に見られる「 $R^{11(45)}$ と $R^{12(46)}$ が結合している窒素原子と一緒にあって、別の窒素原子や酸素原子を含んでいてもよい環を形成することができる」とは、具体的に例を挙げれば、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基などを意味する。さらにこの環に置換しうる置換基としては、水酸基; 塩素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子; メチル、エチル、*t*-ブチルなどの低級アルキル基; メトキシ、エトキシ、*t*-ブトキシなどの低級アルコキシ基; シアノ基; 保護されていてもよいカルボキシル基; ヒ

ドロキシアルキル基；カルボキシアルキル基；テトラゾリル基などのヘテロアリアル基などを挙げることができる。これら置換基は、上記環に1～2個有することができる。

また、 R^5 、 R^{18} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} の定義に見られる「置換されていてもよいヘテロアリアル基」、 R^6 の定義にみられる「置換されていてもよいフェニルアルキルオキシ基」、 R^5 の定義にみられる「置換されていてもよい1,3-ベンズジオキソリル基、置換されていてもよい1,4-ベンズジオキシル基、置換されていてもよい1,3-ベンズジオキソリルアルキル基、置換されていてもよい1,4-ベンズジオキシルアルキル基」、 R^9 の定義にみられる「置換されていてもよいベンジル基」、 R^{11} 、 R^{12} の定義にみられる「置換されていてもよいヘテロアリアルアルキル基」において、置換基としては、例えば、水酸基；ニトロ基；塩素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；メチル、エチル、*t*-ブチルなどの低級アルキル基；メトキシ、エトキシ、*t*-ブトキシなどの低級アルコキシ基；保護されていてもよいカルボキシル基；ヒドロキシアルキル基；カルボキシアルキル基；テトラゾリル基などを挙げることができる。

更にYの定義にみられる「式-(CH₂)_q-で示される基において、qが1～8の整数のとき、それぞれの炭素は1～2個の置換基を有していてもよい。」において、置換基とは、上記の置換基と同様の意味を有する。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} の定義においてアシルアミノ基とは、上記のアシル基がアミノ基の窒素原子に結合した基、すなわちモノ置換-アシルアミノ基、ジ置換のアシルアミノ基を意味するが、モノ置換のアシルアミノ基が好ましい。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{50} の定義においてハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などを意味する。

R^5 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{17} 、 R^{19} の定義において保護されていてもよい

カルボキシアルキル基とは、上記カルボキシル基の保護基によって保護されていてもよいカルボキシアルキル基を意味する。また、このカルボキシアルキルにおけるカルボキシ基は上記低級アルキル基のいずれかの炭素原子に1～2個結合していてもよいものとする。

R^6 の定義において保護されていてもよいカルボキシアルケニル基とは、上記カルボキシル基の保護基によって保護されていてもよいカルボキシアルケニル基を意味する。また、このカルボキシアルケニルにおけるカルボキシル基は、上記低級アルケニル基のいずれかの炭素原子に1～2個結合していてもよいものとする。

R^{17} 、 R^{18} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} の定義において低級アルコキシアルキル基とは、上記の低級アルキル基より誘導される基、例えばメトキシメチル基、メトキシエチル基、メトキシブチル基、エトキシエチル基などを挙げることができる。

R^{11} 、 R^{12} の定義においてアミノアルキル基とは、上記の低級アルキル基を構成しているいずれかの炭素原子にアミノ基が置換している基を意味する。

R^{11} 、 R^{12} の定義においてアルキルカルバモイル基とは、上記低級アルキル基より誘導される基を意味する。

R^{11} 、 R^{12} の定義にみられる保護されていてもよいカルボキシアルキルカルバモイル基とは、上記アルキルカルバモイル基のアルキルのいずれかの炭素に保護されていてもよいカルボキシが結合しているものを意味する。

R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} の定義においてアルキルスルホニルアミノ基とは、上記低級アルキル基より誘導される基を意味する。

R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} の定義にみられるヒドロキシイミノアルキル基とは、上記低級アルキル基のいずれかの炭素原子にヒドロキシイミノ基が結合したものをいう。

R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} の定義にみられるアルキルオキシカルボニルアミノ基とは、上記低級アルキル基から誘導されたアルキルオキシカルボニルがアミノ基の窒素原子にモノあるいはジ置換したものをいうが、モノ置換のアルキルオキシカルボ

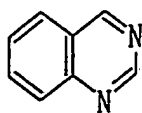
ニルアミノ基の方が好ましい。

R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} の定義にみられるアルキルオキシカルボニルオキシ基とは、上記低級アルキル基から誘導されたアルキルオキシカルボニルが酸素原子に結合している基を意味する。

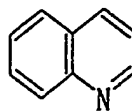
R^{23} の定義にみられるハイドロキシアルキルオキシ基とは、上記ハイドロキシアルキル基より誘導される基を意味する。

本発明化合物群は、環Aと環Bが一緒になって、2環性の、又は環Aの置換基のうちの2つが一緒になって環を形成する場合には3環以上の環部を形成するものであるが、これらの中で好ましいものは以下のものである。

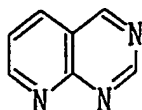
a)



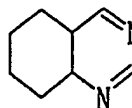
b)



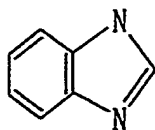
c)



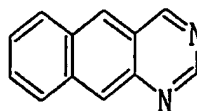
d)



e)



f)



この中でもさらに好ましいものは、a)、b)、c)、e)を挙げることができ、更に好ましくはa)、b)、c)を挙げることができる。最も好ましいのはa)である。

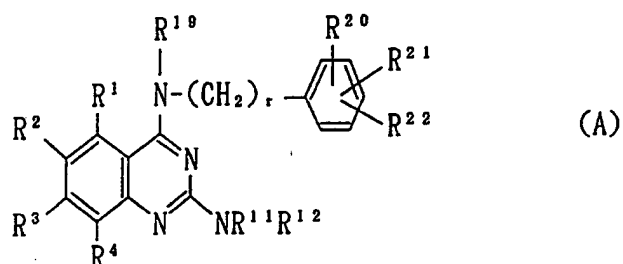
薬理学的に許容できる塩とは、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸塩、例えば酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩、又は例えばアルギ

ニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等のアミノ酸との塩などを挙げることができる。更に化合物によってはNa、K、Ca、Mg等の金属塩をとることがあり、本発明の薬理学的に許容できる塩に包含される。

また、本発明化合物群は置換基の種類や組み合わせなどによって、シス体、トランス体などの幾何異性体や、d体、l体などの光学異性体等の各種異性体を取り得るが、いずれの異性体も本発明化合物群に包含されることは言うまでもない。

本発明の理解を容易にするために、本発明の好ましい化合物群の一例を具体的に示すが、これらは本発明の化合物を限定するものではないことは言うまでもない。

最も好ましい化合物群を具体的に示すと、下記の一般式(A)で表される化合物及びその薬理学的に許容できる塩である。



〔一般式(A)において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} および r は一般式(1)におけるこれら各々と同様の意味を有する。〕

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 としては、同一又は相異なる水素原子、ハロゲン原子又はシアノ基が好ましく、その中でもさらに好ましくは水素原子、シアノ基、塩素原子である。

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の好ましい組み合わせは、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 のいずれか1つがシアノ基又は塩素原子であり、残りの3つが水素原子である場合であり、その中でも R^2 がシアノ基又は塩素原子であり、 R^1 、 R^3 及び R^4 が水素原子である場合が最も好ましい。

R^{11} 、 R^{12} は同一又は相異なる水素原子、低級アルキル基、保護されていてもよいカルボキシアルキル基である場合が好ましく、また、これらの中でも水素原子、メチル基、3-カルボキシプロピル基が好ましい。

更に最も好ましい R^{11} と R^{12} は、結合している窒素原子と一緒にあって置換されていてもよい環を形成する場合であり、この中でもピペリジン環が最も好ましい。まこ、この環は低級アルキル基、低級アルコキシ基、保護されていてもよいカルボキシ基、水酸基、ハロゲン原子、ヒドロキシアルキル基、カルボキシアルキル基などの置換基で置換されているとさらに好ましく、この中でも特に好ましくは、保護されていてもよいカルボキシ基である。

R^{10} は水素原子又はメチル基、エチル基などの低級アルキル基が好ましいが、特に水素原子が好ましい。

r は0、1または2が好ましく、1が最も好ましい。

R^{20} 、 R^{21} 及び R^{22} は、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、又は R^{20} 、 R^{21} もしくは R^{22} のうち2つが一緒になってメチレンジオキシもしくはエチレンジオキシを形成するものが好ましい。

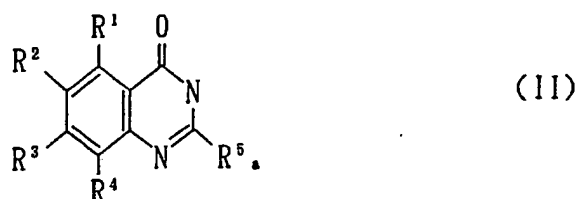
〔製造方法〕

以下に本発明化合物の代表的な製造方法を示す。

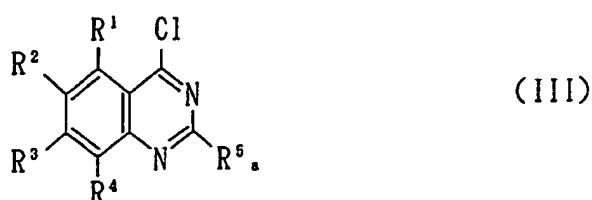
以下においては、主にキナゾリン骨格を有する化合物について説明するが、環部がその他の骨格の場合にも、同様に適用できる。

製造方法1

一般式(I)において、 R^5 が水素原子、ハロゲン原子及びキナゾリン骨格に直接炭素原子で結合する基の中から選択される基のとき、以下の方法でも製造することができる。



↓
オキシ塩化リン 又は
オキシ塩化リン+五塩化リン/加熱



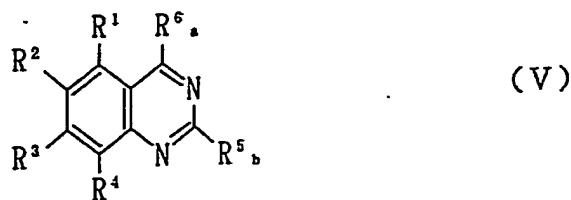
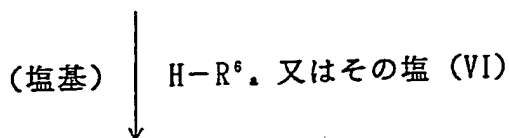
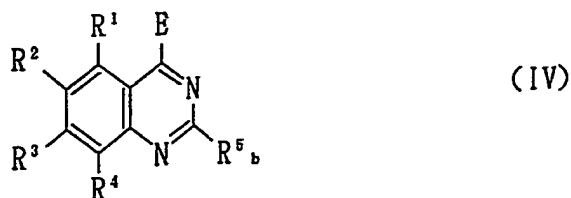
(一連の式中、R⁵は前記R⁵において、水素原子、ハロゲン原子及び前記キナゾリン骨格に直接炭素原子で結合する基から選択される基を示す。R¹、R²、R³及びR⁴は前記の意味を有する。)

すなわち、一般式 (II) で表されるキナゾリン誘導体にオキシ塩化リンを作用させるか、五塩化リン存在下オキシ塩化リンを作用させ加熱することにより、一般式 (III) で表されるキナゾリン誘導体を得る反応である。

製造方法 2

一般式 (I) において、R⁵が水素原子、ハロゲン原子、式 $\text{--}\overset{\text{(O)}_m}{\underset{\parallel}{\text{S}}}\text{--R}^8$ (式中、R⁸、mは前記の意味を有する) で示される基、式 --O--R^9 (式中、R⁹は前記の意味を有する。) で示される基、置換されていてもよいヘテロアリアル基、環部に直接炭素原子で結合する基 (例えば、低級アルキル基、保護されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよい1, 3-ベンゾジオキソリル基、置換されて

いてもよい1, 4-ベンゾジオキシル基、置換されていてもよい1, 3-ベンゾジオキソリルアルキル基及び置換されていてもよい1, 4-ベンゾジオキシルアルキル基)から選択される基であり、 R^6 が前記 R^6 の定義から水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基を除いた中から選択される基のとき、以下の方法で得ることができる。



〔一連の式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は前記の意味を有する。 R^5 は水素原子、ハ

ロゲン原子、式 $\overset{(O)_m}{\parallel} S-R^8$ (式中、 R^8 、 m は前記の意味を有する。)で示される基、式 $-O-R^9$ (式中 R^9 は前記の意味を有する。)で示される基、置換されていてもよいヘテロアール基、及び環部に直接炭素原子で結合する基 (例えば、低級アルキル基、保護されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよい1, 3-ベンゾジオキソリル基、置換されていてもよい1, 4-ベンゾジオキシル基、置換されていてもよい1, 3-ベンゾジオキソリルアルキル基及び置換されていてもよい1, 4-ベンゾジオキシルアルキル基)の中から選択さ

れる基を意味する。R⁶は前記R⁵の定義から水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基を除いた中から選択される基を意味する。Eは脱離基を意味する。] すなわち、一般式(IV)で表されるキナゾリン誘導体と一般式(VI)で表される化合物を縮合させることにより、目的化合物(V)を得るという方法である。式中Eで表される脱離基としては、ハロゲン原子、アルコキシ基が挙げられる。本方法は必要により、塩基の存在下で反応をすすめることができる。

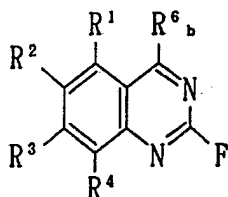
塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシド等のアルコキシド類等が挙げられる。

反応溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を使用できるが、例としてエタノール、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等を挙げることができる。また、本方法は、場合によって反応溶媒が存在しなくても反応をすすめることができる。

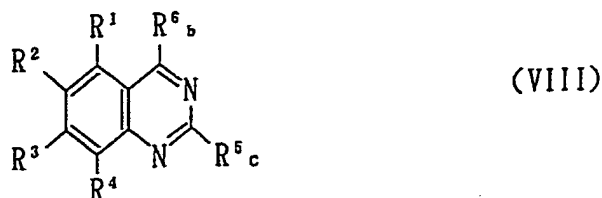
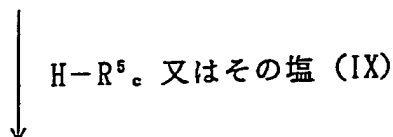
反応温度は-20℃～300℃が好ましい。

製造方法3

一般式(I)において、R⁵が前記R⁵の定義から水素原子、ハロゲン原子及びキナゾリン骨格に直接炭素原子で結合する基を除いた中から選択される基であり、R⁶が前記R⁶の定義からハロゲン原子を除いた中から選択される基であるときは、以下の方法で製造することができる。



(VII)



(一連の式中、R¹、R²、R³及びR⁴は前記の意味を有する。R⁵。は前記R⁵の定義から水素原子、ハロゲン原子及びキナゾリン骨格に直接炭素原子で結合する基を除いた中から選択される基を意味する。

R⁶。は前記R⁶の定義からハロゲン原子を除いた中から選択される基を意味する。

Fは脱離基を意味する。)

すなわち、一般式(VII)で表される化合物と一般式(IX)で表される化合物を縮合させることにより、目的化合物(VIII)を得るという方法である。

式中 Fで表される脱離基としては、ハロゲン原子、アルキルチオ基などを例として挙げるができる。

本方法は、必要により塩基の存在下で反応をすすめることができる。

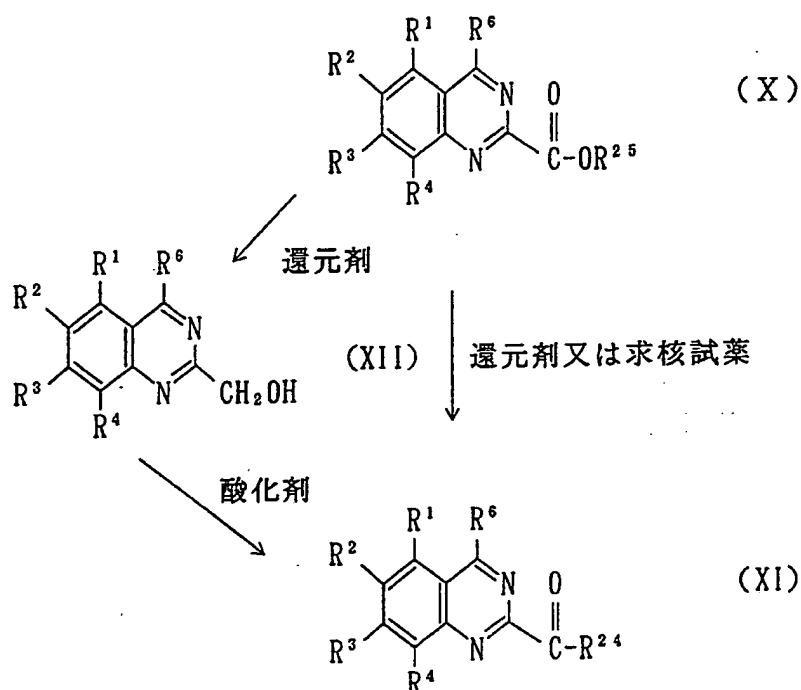
塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシドなどのアルコキシド類などを挙げるができる。

反応溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒が使用できるが、例を挙げればエタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどを挙げるができる。

反応温度は 0℃～ 300℃が好ましい。

製造方法 4

一般式 (I) において、 R^5 が式 $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C--R}^{24}$ (式中、 R^{24} は水素原子、低級アルキル基を意味する。) で示される基のときは、以下の方法でも製造することができる。



(一連の式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^6 は前記の意味を有する。 R^{24} 、 R^{25} は同一又は相異なる水素原子又は低級アルキル基を意味する。)

すなわち、一般式 (X) で表される化合物を通常還元剤や求核試薬により、直接又は場合によってはアルコール体(XII)を経由して酸化して目的化合物(XI)を得る方法である。

還元剤としては、リチウムアルミニウムヒドライド、水素化ホウ素ナトリウム、ジイソブチルアルミニウムヒドライドなどを挙げることができる。

求核試薬としては、メチルリチウム、メチルマグネシウムブロミド等の低級アルキル金属などを挙げるができる。

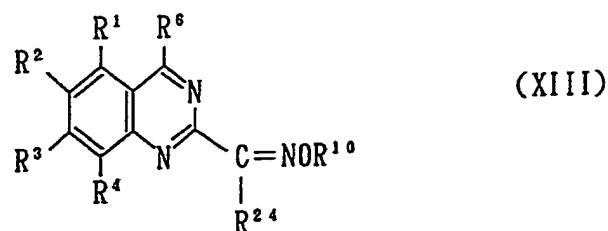
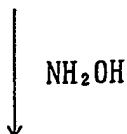
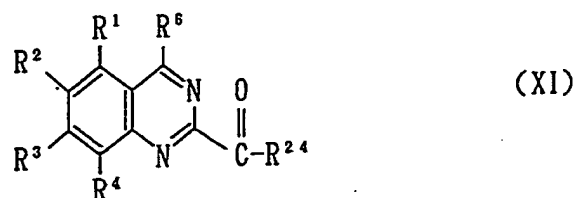
アルコールを経由した場合の酸化剤としては、重クロム酸カリウム-硫酸、ジメチルスルホキシド-オキザリクロリド等が挙げられる。

反応溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を使用することができる。

反応温度は 0℃ から溶媒の還流温度である。

製造方法 5

一般式 (I) において、 R^5 が式 $-\text{C}(\text{R}^{24})=\text{N}-\text{OR}^{10}$ (式中、 R^{10} 、 R^{24} は前記の意味を有する。) で示される基のときは、以下の方法でも製造することができる。



(一連の式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{10} 及び R^{24} は前記の意味を有する。)

すなわち、一般式 (XI) で表される化合物とヒドロキシアミンを反応させて、一般式 (XIII) で表される化合物を得る方法である。

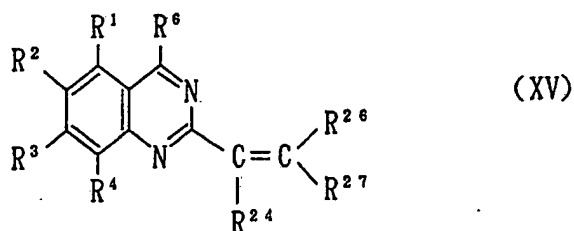
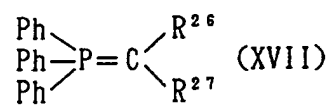
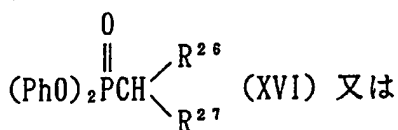
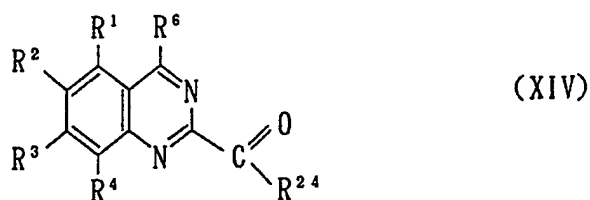
反応溶媒は、反応に関与しないあらゆる溶媒を使用することができる。

反応温度は 0 °C から溶媒の還流温度である。

製造方法 6

一般式 (I) において、 R^5 が式 $-\text{C}=\text{C}\begin{matrix} \nearrow R^{26} \\ \searrow R^{27} \\ | R^{24} \end{matrix}$ (式中、 R^{24} は前記の意味を有

する。 R^{26} は水素原子又は低級アルキル基を意味する。 R^{27} は水素原子、低級アルキル基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいカルボキシアリル基を意味する。) で示される基のとき、以下の方法によっても製造することができる。



(一連の式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{24} 、 R^{26} 、 R^{27} は前記の意味を有する。

Ph はフェニル基を意味する。)

すなわち、一般式 (XIV) で表される化合物を一般式 (XVI) 又は一般式 (XVII) で表される化合物とウィティッヒ反応により反応させ、一般式 (XV) で表される化合

物を得る方法である。

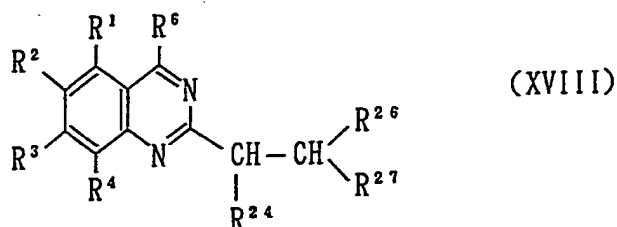
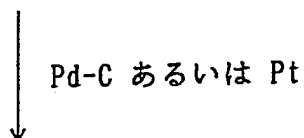
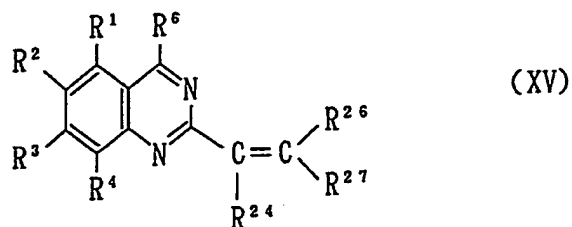
反応溶媒は、反応に関与しないあらゆる溶媒を使用することができる。

反応温度は 0℃ から溶媒の還流温度までである。

製造方法 7

一般式 (I) において、 R^5 が式 $-\text{CH}-\text{CH}-\begin{matrix} R^{26} \\ R^{27} \end{matrix}$ (式中、 R^{24} 、 R^{26} 、 R^{27} は

前記の意味を有する。) で示されるとき、以下の方法でも製造することができる。



(一連の式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{24} 、 R^{26} 及び R^{27} は前記の意味を有する。)

すなわち、製造方法 6 で得られた一般式 (XV) で表される化合物を還元することによって、目的化合物 (XVIII) を得る方法である。

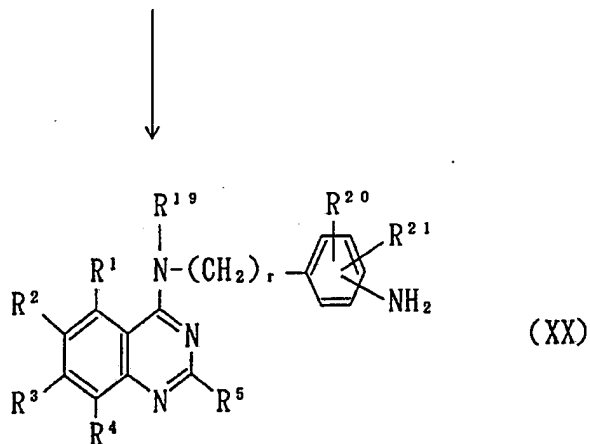
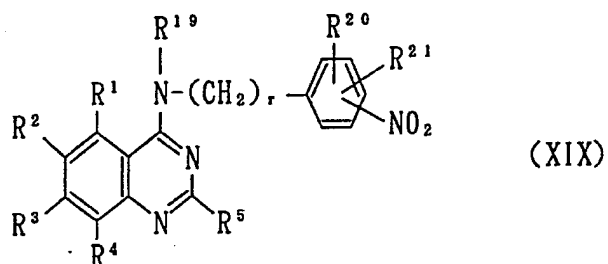
還元は通常の方法、例えばパラジウム-炭素あるいは白金触媒による接触還元

などによって行われる。

反応溶媒は、反応に関与しないあらゆる溶媒が用いられる。

製造方法 8

一般式 (I) において、 R^6 が式 $\begin{array}{c} R^{20} \\ | \\ -N-(CH_2)_r- \text{C}_6\text{H}_3(R^{21}, NH_2) \end{array}$ (式中、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 及び r は前記の意味を有する。) で示される基のときは、以下の方法でも製造することができる。



(一連の式において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 及び r は前記の意味を有する。)

すなわち、一般式 (XIX) で表される化合物を還元して、目的化合物 (XX) を得る方法である。

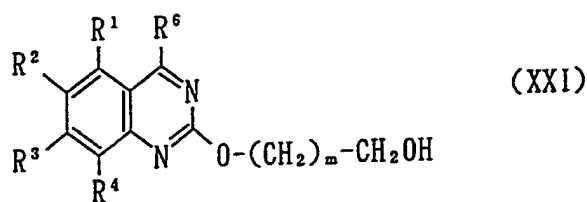
還元は通常の方法、例えばパラジウム-炭素あるいは白金触媒による接触還元又は鉄、スズを用いた還元などで行われる。

反応溶媒は、反応に関与しないあらゆる溶媒を使用することができる。

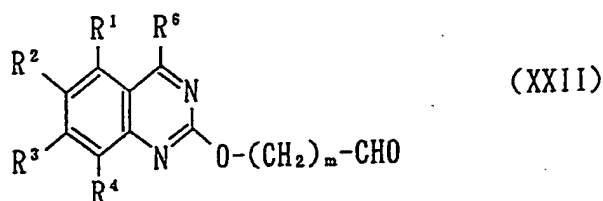
製造方法 9

一般式 (I) において、 R^5 が式 $-O-R^{9'}$ (式中、 $R^{9'}$ は保護されていてもよいカルボキシアルキル基を意味する。) で示される基のとき、以下の方法で製造することができる。

(第一工程)



↓ 酸化



(一連の式において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^6 は前記の意味を有する。 m は 0 又は 1 ~ 2 の整数を意味する。)

すなわち、一般式 (XXI) で表される化合物を通常の方法で酸化して、一般式 (XXII) で表される化合物を得る反応である。

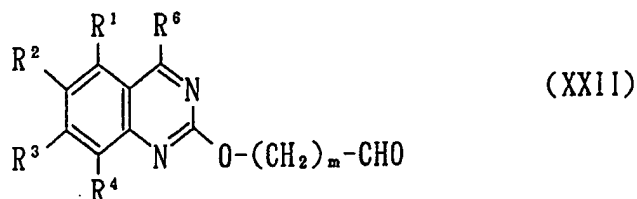
酸化剤としては、通常用いられる酸化剤ならばあらゆるものを使用できるが、

例えば六価クロム、ジメチルスルホキシド、オキザリルクロリド等を挙げる事ができる。

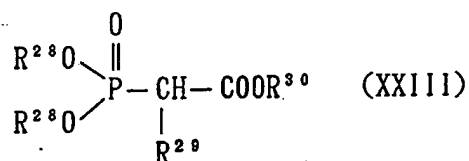
反応溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を使用することができる。

反応温度は 0 °C から溶媒の還流温度までである。

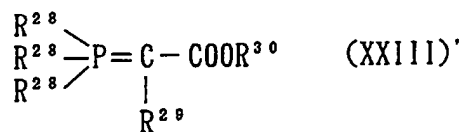
(第二工程)



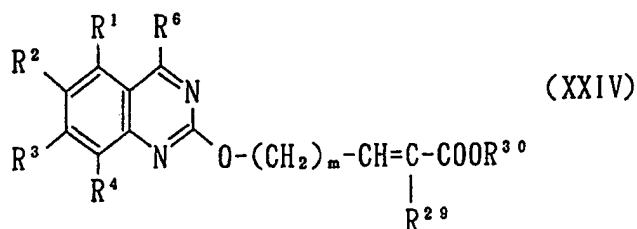
+



あるいは



↓ ウィティッヒ反応



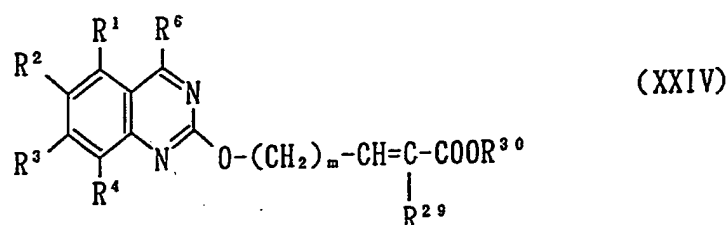
(一連の式において、R¹、R²、R³、R⁴、R⁶及び m は前記の意味を有する。R²⁸、R²⁹、R³⁰ は同一又は相異なる水素原子又は低級アルキル基を意味する。)

すなわち、第一工程で得られた化合物(XXII)にウィティッヒ試薬(XXIII) 又は (XXIII)' と反応させて、一般式(XXIV)で表される化合物を得る方法である。

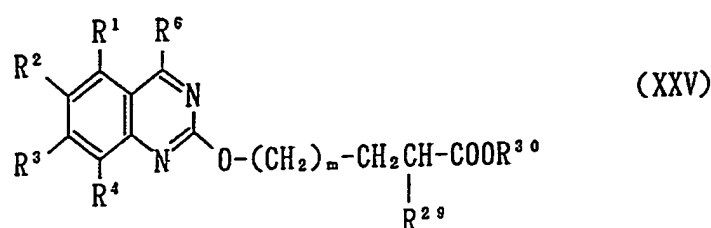
反応溶媒は、反応に関与しないあらゆるものを用いることができる。

反応温度は 0 °C から溶媒の還流温度までである。

(第三工程)



↓ 還元

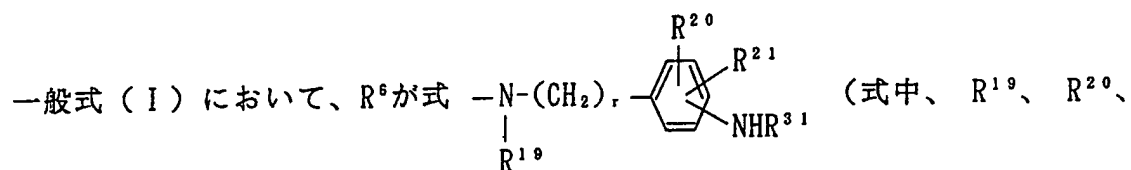


(一連の式において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{29} 、 R^{30} 及び m は前記の意味を有する。)

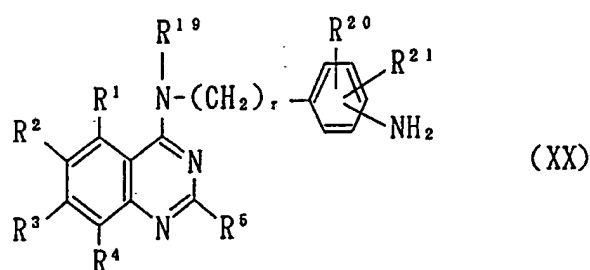
すなわち、第二工程で得られた化合物(XXIV)を還元して、目的化合物(XXV)を得るという方法である。


還元は通常の方法により行われるが、例えばパラジウム-炭素あるいは白金触媒による接触還元などが挙げられる。

製造方法 10



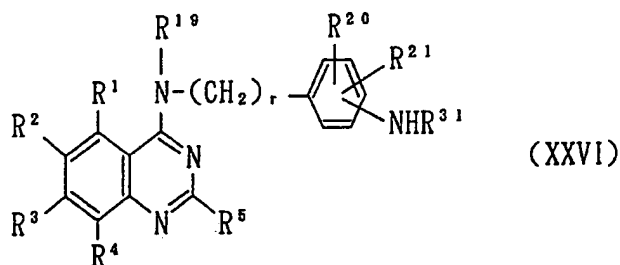
R^{21} 及び r は前記の意味を有する。 R^{31} はアシル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルオキシカルボニル基を意味する。) で示される基のときは、以下の方法でも製造することができる。





 アシル化又は
 スルホニル化又は
 アルコキシカルボニル化

 / 塩基



(一連の式において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{31} 及び r は前記の意味を有する。)

すなわち、製造方法 8 で得られた一般式 (XX) で表される化合物を塩基存在下、通常の方法によるアシル化、スルホニル化又はアルコキシカルボニル化することにより、目的化合物 (XXVI) を得る方法である。

アシル化剤としては、酸クロリド、酸無水物、混合酸無水物などのカルボン酸活性体、ジシクロヘキシルカルボジイミドなどの縮合剤等、通常用いられるあらゆるアシル化剤が用いられる。

スルホニル化剤としては、通常用いられるあらゆるスルホニル化剤が使用可能だが、例を挙げれば、低級アルキルスルホニルクロリド、低級アルキルスルホン酸無水物などである。

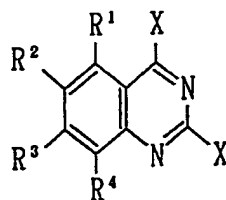
アルコキシカルボニル化剤としては、通常用いられるあらゆるアルコキシカルボニル化剤、例えば低級アルキルオキシカルボニルクロリド、低級アルキルピロカーボネートなどを挙げることができる。

塩基としては、あらゆる塩基が使用可能だが、例えばピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基などを挙げることができる。

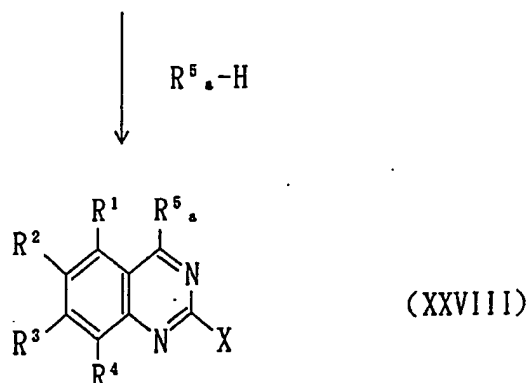
製造方法 1 1

一般式(1)において、環Aがベンゼン環、ピリジン環、シクロヘキサン環のいずれかから選択され、環Bがピリジン環、ピリミジン環、イミダゾール環から選択され、かつR⁵が前記R⁶の定義のうち環部に直接炭素原子で結合する基を除いたものから選択される基を意味し、R⁶が前記R⁶の定義のうち環部に直接炭素原子で結合する基を除いたものから選択される基のとき、一般式(1)で表される化合物は、以下の方法でも製造することができる。尚、以下には上記の代表として環部がキナゾリン骨格を形成している場合を示す。

(第一工程)



(XXVII)



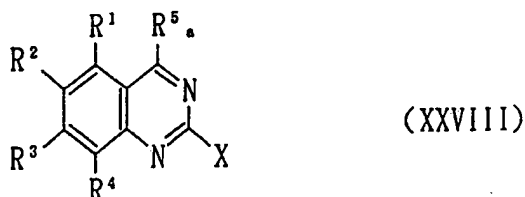
(一連の式中、 R^1, R^2, R^3, R^4 は前記の意味を有する。 R^5 は前記 R^5 の定義のうち、環部に直接炭素原子で結合する基を除いたものの中から選択される基を意味する。 X はハロゲン原子を意味する。)

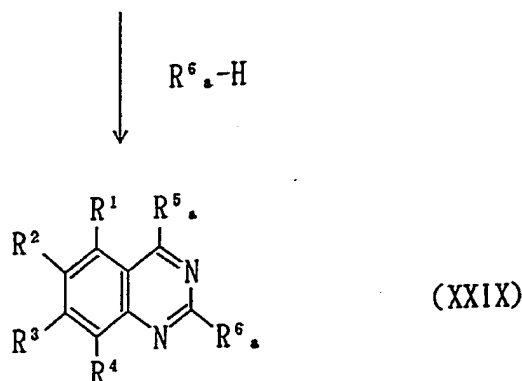
すなわち、通常の方法による縮合反応である。

反応溶媒は、イソプロピルアルコールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミドなどを用いるのが好ましいが、反応に関与しないあらゆる有機溶媒を用いることができる。

R^5 が窒素原子で環部に結合する場合は、トリエチルアミン等の3級アミン存在下で加熱還流して発生するHClを除去しながら反応をすすめるのが好ましい。また、 R^5 が酸素原子や硫黄原子で環部に結合する場合、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ存在下で加熱還流して反応を進行させるのが好ましい。

(第二工程)





(一連の式中、 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, X$ は前記の意味を有する。 R^6 は前記 R^6 の定義の中から、環部に直接炭素原子で結合する基を除くものから選択される基を意味する。)

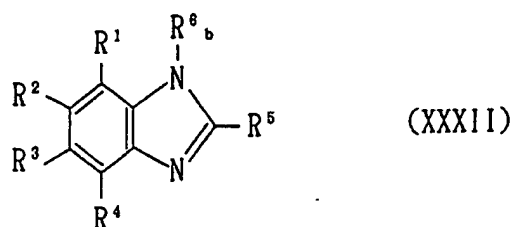
第一工程で得られた化合物(XXVIII)を通常の方法で一般式 $R^6\text{-H}$ で示される化合物と縮合させる反応である。

反応溶媒は、イソプロピルアルコールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミドなどを用いるのが好ましいが、反応に関与しないあらゆる有機溶媒を用いることができる。

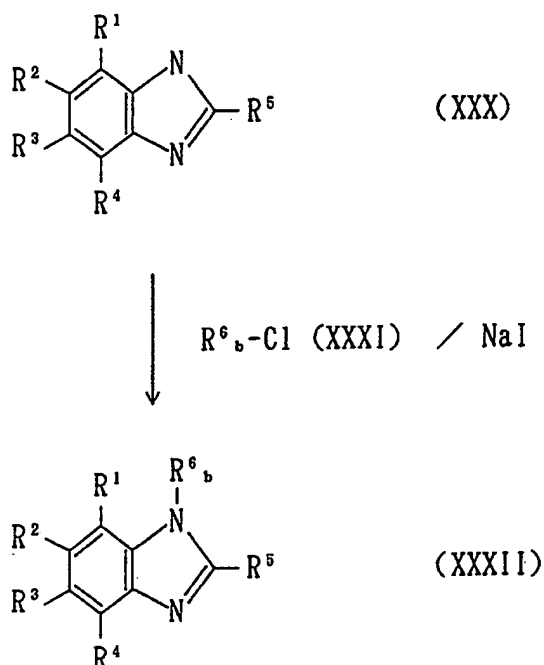
R^6 が窒素原子で環部に結合する場合は、トリエチルアミン、ピリジン、エチルジイソプロピルアミンなどの有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウム t -ブトキシド等のアルコキシド等の存在下で加熱還流して反応をすすめるのが好ましい。また、 R^6 が酸素原子や硫黄原子で環部に結合する場合、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ存在下で加熱還流して反応を進行させるのが好ましい。

製造方法 1 2

一般式(1) で示される化合物が次の一般式(XXXII) :



で示される化合物であるとき、この化合物は以下の方法でも製造することができる。



(一連の式中、 R^1, R^2, R^3, R^4 および R^5 は前記の意味を有する。 R^6 は前記 R^6 の定義中、環部に直接炭素原子で結合する基から選択される基を意味する。)

すなわち、アルカリ存在下、通常の方法で、例えばピペロニルクロライド (XXXI) を一般式 (XXX) で示されるベンズイミダゾール誘導体と反応させて、目的化合物を得る反応である。

アルカリとしては、ヨウ化ナトリウムなどが好ましい。

反応溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒が使用可能であるが、好ま

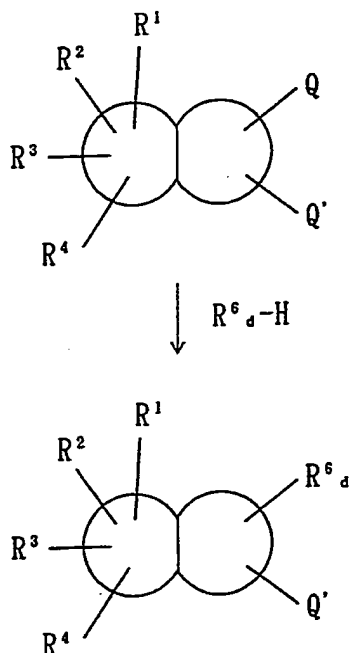
しくはジメチルホルムアミドなどの極性溶媒を挙げることができる。

反応温度は約60～100℃が好ましく、特に好ましくは約70～80℃である。

製造方法 1 3

本発明化合物は、以下の方法でも製造することができる。

(第一工程)



(一連の式中、 R^1, R^2, R^3, R^4 は前記の意味を有する。 R^6_d は前記 R^6 の定義から環部に直接炭素原子で結合する基を除いたものの中から選択される基を意味する。 Q 及び Q' はハロゲン原子を意味する。)

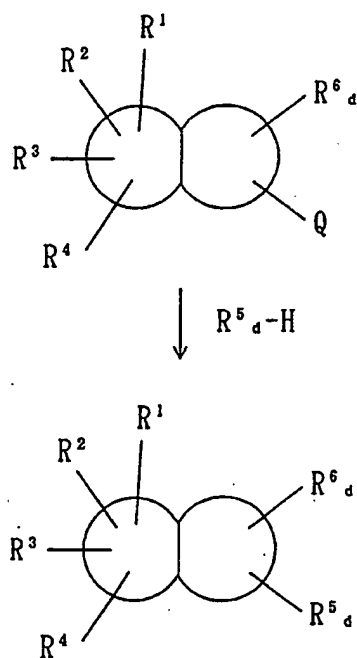
第一工程は、通常の方法による縮合反応である。

R^6_d が窒素原子で環部に結合する場合は、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウム *t*-ブトキシド等のアルコキシド類等の存在下で加熱還流して反応をすすめるのが好ましい。また、 R^6_d が酸素原子や硫黄原子で環部に結

合する場合、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基存在下で加熱還流して反応を進行させるのが好ましい。

反応溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を使用できるが、例としてエタノール、イソプロピルアルコールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等を挙げることができる。また、本方法は、場合によって反応溶媒が存在しなくても反応をすすめることができる。

(第二工程)



(一連の式中、 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6_d, Q$ は前記の意味を有する。 R^5_d は前記 R^5 の定義中から環部に直接炭素原子で結合する基を除くものから選択される基を意味する。)

すなわち、第一工程で得られた化合物と一般式 R^5_d-H で表される化合物を縮合させることにより、目的化合物を得るという方法である。

本方法は、必要により塩基の存在下で反応をすすめることができる。

塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウム t -ブトキシドなどのアルコキシド類などを挙げることができる。

反応溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒が使用できるが、例を挙げればエタノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどを挙げることができる。

反応温度は $0^{\circ}\text{C} \sim 300^{\circ}\text{C}$ が好ましい。

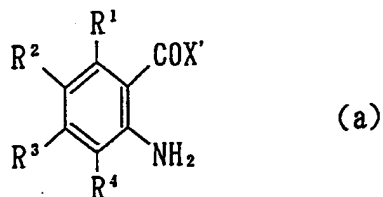
R^5 が窒素原子で環部に結合する基の場合は、トリエチルアミン等の 3 級アミン存在下で加熱還流して反応をすすめるのが好ましい。また、 R^5 が酸素原子や硫黄原子で環部に結合する基の場合、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ存在下で加熱還流して反応を進行させるのが好ましい。

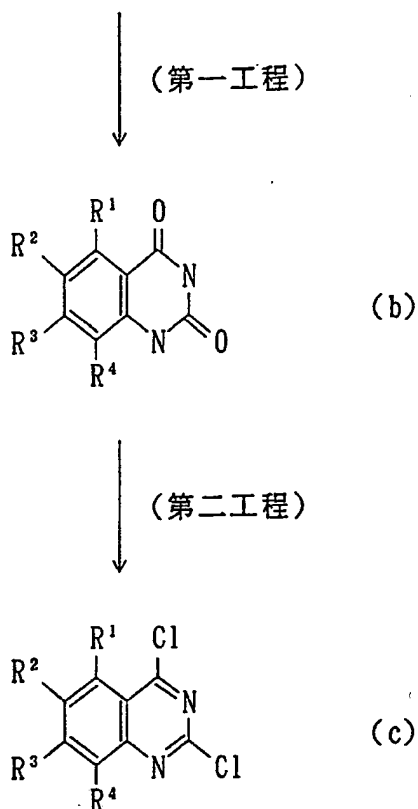
以上製造方法 1 ～ 13 で得られた化合物は、水酸化ナトリウムや水酸化カリウム、メタンスルホン酸クロルなどを加えるなど、通常行われる方法によって塩をつくることができる。

次に製造方法で用いた原料化合物の製造方法を示す。

製造方法 A

製造方法 13 で用いた出発物質のうち、環部がキナゾリン環であり、 Q 及び Q' が塩素原子である化合物は以下の方法でも製造することができる。





(一連の式中、 R^1, R^2, R^3, R^4 は前記の意味を有する。 X は水酸基、アルコキシ基又はアミノ基のいずれかの基を意味する。)

すなわち、化合物(a) を通常行われる方法で閉環し、化合物(b) を得、その後通常の方法で塩素化することにより、目的化合物(c) を得る方法である。

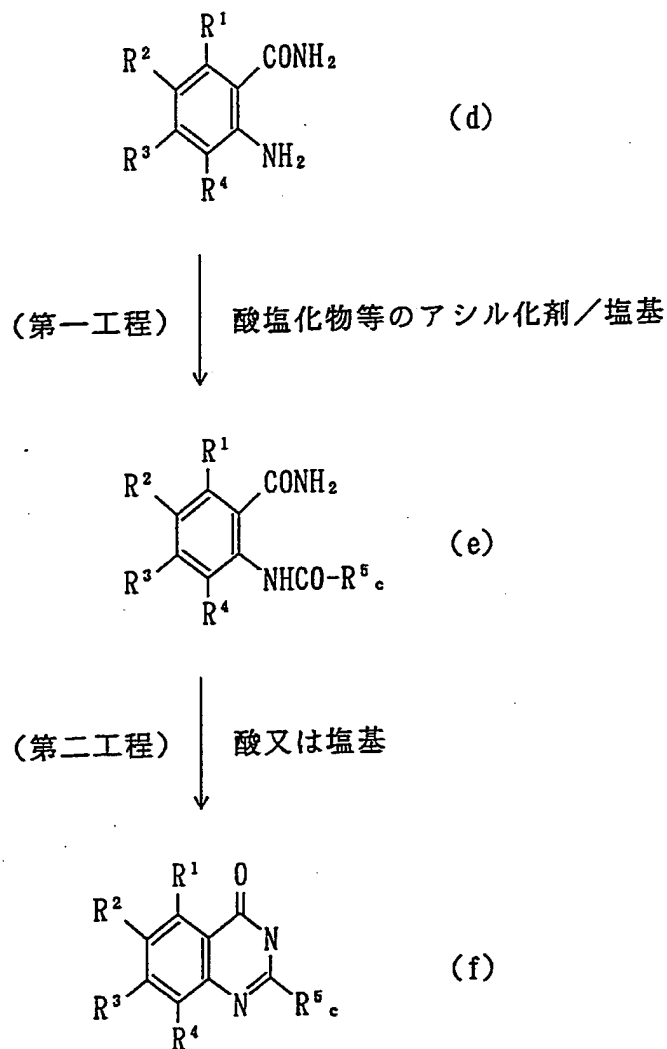
第一工程は、閉環反応である。尿素と化合物(a) を反応させて化合物(b) を得る工程である。この場合の反応温度は約 $170 \sim 190^\circ\text{C}$ が好ましく、反応溶媒は反応に関与しないものであればあらゆる有機溶媒を用いることができるが、好ましくはN-メチルピロリドンなどを挙げることができる。また、本工程は無溶媒でも反応を進行させることができる。

さらに、 X がアミノ基である時は、カルボニルジイミダゾールなどにより環化させるか、あるいはクロロギ酸エステルなどでウレタンにした後、酸あるいは塩基性条件下環化させることによっても得ることができる。

第二工程は、塩素化反応である。この工程は、通常行われる方法で行うことができるが、例えば、五塩化リンおよびオキシ塩化リン、又は、オキシ塩化リンと、攪拌下加熱還流して塩素化する方法などを挙げることができる。

製造方法 B

製造方法 1 で用いた出発物質 (II) は以下の方法で製造することができる。



(一連の式中、 R^1, R^2, R^3, R^4 は前記の意味を有する。 R^5 は前記 R^5 の定義中、ハロゲン原子、環部に炭素原子で結合する基の中から選択される基を意味する。) すなわち、第一工程で通常の方法によりアミド体を得、第二工程で酸又は塩基

の存在下で閉環させる反応である。

アミド体(e)は通常の方法で得ることができるが、例えば、塩基存在下、化合物(d)を $R^5\text{-COCl}$ で示される酸塩化物等のアシル化剤と反応させることにより得ることができる。

塩基としては、好ましくはトリエチルアミン等の3級アミンやピリジンなどの有機塩基を挙げるができる。

アシル化剤としては、具体的には、ベンゾイルクロリド、アセチルクロリド、エチルオキサリルクロリド、ベンジルオキシアセチルクロリドなどの酸塩化物等を挙げるができる。

反応温度は約 0°C ～ 30°C が好ましい。

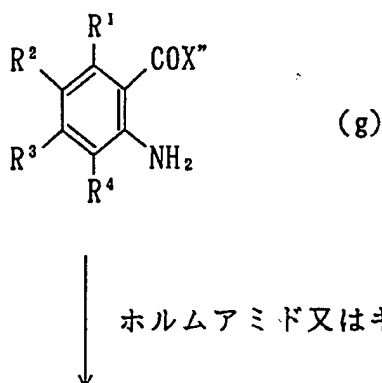
第二工程においては、第一工程で得られた化合物(e)を、酸又は塩基存在下、加熱還流することによって、化合物(f)が得られる。

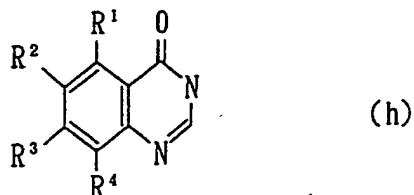
酸としては、無水酢酸などを挙げるができる。

塩基としては、水酸化ナトリウムなどを挙げるができる。

製造方法C

製造方法1において、 R^5 が水素原子のとき、出発物質(II)は以下の方法でも製造することができる。





(一連の式中、 R^1, R^2, R^3, R^4 は前記の意味を有する。 X' は水酸基又は低級アルコキシ基を意味する。)

すなわち、通常の方法による閉環反応である。

例えば、原料化合物(g)をホルムアミドと加熱還流して縮合させるか、ギ酸と加熱することにより、目的化合物(h)を合成することができる。

〔発明の効果〕

次に本発明化合物の効果を詳述するために、実験例を掲げる。

実験例

ブタ大動脈より得た c G M P - P D E を用いた酵素阻害作用

1. 実験方法

ブタ大動脈より調製した c G M P - P D E の酵素活性を、Thompsonらの方法⁽¹⁾に準じて測定した。1 mM E G T A 存在下、1 μ M c G M P を基質として測定した。本発明化合物は、D M S O で溶解し反応液に加え、阻害活性をみた。なお、反応液中の D M S O の最終濃度は 4 % 以下とした。

(1) Thomson, W. J. and Strada, S. J., Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase (PDE), in Methods of Enzymatic analysis, vol 4, p127-234, 1984

c G M P - P D E の調製

ブタ大動脈を細断し、Buffer A (20mM Tris/HCl, 2mM Mg acetate, 1mM Dithiothreitol, 5mM E D T A, 1400TIU/リットルaprotinin, 10mg/リットル leupeptin, 1mM benzamidine, 0.2mM P M S F, pH 7.5) の10倍容を加え、ホモジネートした。ホモジネートを10万×g、1時間で遠心し、得られた上清

を D E A E - Toyopearl 650S (Tosoh, Tokyo, Japan) カラムにかけた。Buffer B (50mM Tris/HCl, 0.1mM E G T A, 2mM Mg acetate, 1mM Dithiothreitol, 0.2mM P M S F, pH 7.5) でカラムを洗浄した後、0.05~0.4M NaCl のグレージェントをかけて溶出し、CaM-independent c G M P - P D E 分画を得た。

2. 実験結果

表 1 - 6B に本発明化合物における実験結果を示す。

表 1

| 実施例No | I C ₅₀ (μM) |
|-------|------------------------|
| 7 | 1.0 |
| 19 | 0.39 |
| 22 | 0.36 |
| 25 | 0.78 |
| 33 | 0.37 |
| 38 | 0.42 |
| 40 | 0.65 |
| 41 | 0.35 |
| 42 | 0.19 |
| 45 | 0.41 |
| 46 | 0.24 |
| 49 | 0.041 |
| 50 | 0.032 |
| 51 | 0.069 |
| 52 | 0.069 |
| 53 | 0.12 |
| 54 | 0.47 |
| 55 | 0.030 |
| 57 | 0.038 |
| 58 | 0.042 |
| 59 | 0.27 |
| 60 | 0.18 |
| 61 | 0.42 |

表 2

| 実施例No | I C ₅₀ (μM) |
|-------|------------------------|
| 6 4 | 0.38 |
| 6 5 | 0.093 |
| 6 7 | 0.14 |
| 6 8 | 0.62 |
| 6 9 | 0.19 |
| 7 0 | 0.84 |
| 7 1 | 0.81 |
| 7 2 | 0.73 |
| 7 3 | 0.94 |
| 7 4 | 0.35 |
| 7 8 | 0.50 |
| 8 1 | 0.44 |
| 8 2 | 0.55 |
| 8 3 | 0.024 |
| 8 4 | 0.22 |
| 8 6 | 0.96 |
| 8 7 | 0.68 |
| 8 9 | 0.16 |
| 9 1 | 0.036 |
| 9 2 | 0.094 |
| 9 3 | 0.032 |
| 9 5 | 0.20 |
| 9 7 | 0.79 |

表 3

| 実施例No. | I C ₅₀ (μM) |
|--------|------------------------|
| 9 8 | 0.062 |
| 1 0 4 | 0.010 |
| 1 0 5 | 0.18 |
| 1 0 7 | 0.0040 |
| 1 1 4 | 0.0030 |
| 1 1 2 | 0.0020 |
| 1 1 5 | 0.0020 |
| 1 2 0 | 0.0010 |
| 1 2 1 | 0.65 |
| 1 2 2 | 0.0050 |
| 1 2 3 | 0.031 |
| 1 2 4 | 0.0080 |
| 1 2 5 | 0.0090 |
| 1 2 6 | 0.0010 |
| 1 2 7 | 0.11 |
| 1 2 8 | 0.30 |
| 1 3 3 | 0.77 |
| 1 3 4 | 0.0050 |
| 1 3 6 | 0.93 |
| 1 3 7 | 0.38 |
| 1 3 8 | 0.81 |
| 1 3 9 | 0.021 |
| 1 4 0 | 0.68 |

表 4

| 実施例No. | I C ₅₀ (μM) |
|--------|------------------------|
| 1 4 6 | 0.015 |
| 1 5 0 | 0.0072 |
| 1 5 1 | 0.081 |
| 1 5 2 | 0.11 |
| 1 6 4 | 0.0080 |
| 1 6 5 | 0.016 |
| 1 6 6 | 0.026 |
| 1 6 7 | 0.56 |
| 1 6 8 | 0.011 |
| 1 6 9 | 0.011 |
| 1 7 0 | 0.029 |
| 1 7 1 | 0.00040 |
| 1 7 2 | 0.095 |
| 1 7 4 | 0.0040 |
| 1 7 5 | 0.0060 |
| 1 7 6 | 0.0030 |
| 1 7 7 | 0.012 |
| 1 7 8 | 0.011 |
| 1 7 9 | 0.0020 |
| 1 8 0 | 0.0090 |
| 1 8 1 | 0.0050 |
| 1 8 2 | 0.0080 |
| 1 8 3 | 0.00040 |

表 5

| 実施例No | I C ₅₀ (μM) |
|-------|------------------------|
| 1 8 4 | 0.0060 |
| 1 8 5 | 0.010 |
| 1 8 7 | 0.12 |
| 1 8 8 | 0.029 |
| 1 8 9 | 0.016 |
| 1 9 0 | 0.0050 |
| 1 9 1 | 0.019 |
| 1 9 2 | 0.020 |
| 1 9 3 | 0.00080 |
| 1 9 4 | 0.0040 |
| 1 9 7 | 0.066 |
| 2 0 0 | 0.064 |
| 2 0 1 | 0.049 |
| 2 0 2 | 0.0020 |
| 2 0 3 | 0.028 |
| 2 0 4 | 0.0040 |
| 2 0 6 | 0.029 |
| 2 0 8 | 0.00019 |
| 2 1 3 | 0.023 |
| 2 1 4 | 0.0090 |
| 2 1 6 | 0.017 |
| 2 2 0 | 0.00024 |
| 2 2 2 | 0.0065 |

表 6 A

| 実施例No. | I C ₅₀ (μM) |
|--------|------------------------|
| 2 2 7 | 0.0026 |
| 2 2 8 | 0.00052 |
| 2 3 0 | 0.0058 |
| 2 3 1 | 0.41 |
| 2 3 2 | 0.044 |
| 2 3 3 | 0.013 |
| 2 3 4 | 0.0060 |
| 2 3 5 | 0.0020 |
| 2 3 6 | 0.0060 |
| 2 3 7 | 0.014 |
| 2 3 8 | 0.0050 |
| 2 3 9 | 0.0080 |
| 2 4 0 | 0.0040 |
| 2 4 1 | 0.18 |
| 2 4 3 | 0.00015 |
| 2 4 4 | 0.0090 |
| 2 4 5 | 0.10 |

表 6B

| 実施例No. | IC ₅₀ (μM) |
|--------|-----------------------|
| 255 | 0.032 |
| 256 | 0.0021 |
| 260 | 0.00016 |
| 262 | 0.88 |
| 266 | 0.11 |
| 278 | 0.25 |
| 280 | 0.25 |
| 376 | 0.021 |

上記の実験例から、本発明化合物は、PDE、ことにcGMP-PDE阻害作用を有することが明らかとなった。すなわち、本発明化合物は、cGMP-PDE阻害作用を示すことにより、cGMPの生体内濃度を上昇させる効果を有することが明らかとなった。従って、本発明化合物である含窒素複素環化合物は、cGMP-PDE阻害作用が有効である疾患の予防及び治療に有効である。これらの疾患として例を挙げれば、例えば、狭心症、心筋梗塞、慢性および急性心不全などの虚血性心疾患、肺性心を併発していてもよい肺高血圧症、その他あらゆる成因による高血圧症、末梢循環不全、脳循環不全、脳機能不全および気管支喘息、アトピー性皮膚炎若しくはアレルギー性鼻炎等のアレルギー性疾患等を挙げることができる。

また、本発明化合物群の中にはカルモジュリン依存型PDEを阻害するものも含まれている。この作用が有効な疾患は上述のcGMP-PDE阻害作用が有効な疾患と同様の可能性が高く、この点からも、本発明化合物は、上記疾患の予防および治療に使用できるものであるといえる。

また、本発明化合物は、毒性が低く安全性も高いので、この意味からも本発明価値が高い。

本発明化合物をこれらの医薬として使用する場合は、経口投与若しくは非経口投与により投与される。投与量は、症状の程度；患者の年齢、性別、体重、感受性差；投与方法；投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類；有効成分の種類などによって異なり、特に限定されない。

経口投与の場合は、通常成人1日あたり約1～1,000mg、好ましくは約5～500mg、更に好ましくは10～100 mgであり、これを通常1日1～3回にわけて投与する。

注射の場合は、通常1 μ g/kg～3,000 μ g/kgであり、好ましくは約3 μ g/kg～1,000 μ g/kgである。

経口用固形製剤を調製する場合は、主薬に賦形剤、更に必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などとする。

賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤、顆粒剤には糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることは勿論差し支えない。

注射剤を調製する場合には、主薬に必要によりpH調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、

溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加し、常法により静脈、皮下、筋肉内注射剤とする。その際必要により、常法により凍結乾燥物とすることも必要である。

懸濁剤としての例を挙げれば、例えばメチルセルロース、ポリソルベート 80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げることができる。

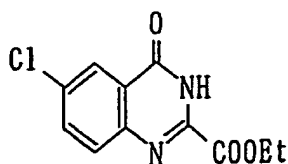
溶解補助剤としては、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート 80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マゲロゴール、ヒマシ油脂肪酸エチルエステルなどを挙げることができる。

〔実施例〕

次に本発明の実施例を掲げるが、本発明がこれらのみに限定されることがないことは言うまでもない。また、実施例に先立って、本発明の化合物の原料化合物の製造例を掲げる。尚、Meはメチル基、Etはエチル基、Bzlはベンジル基、Acはアセチル基を示す。

製造例 1

2-エトキシカルボニル-6-クロロキナゾリン-4(3H)-オン



2-アミノ-5-クロロベンズアミド 2.50 g (0.0147モル) をピリジン 15ml に溶解させ、室温攪拌下、エチルオキサリルクロリド 2.0ml を滴下する。数時間攪拌後、溶媒を減圧下留去し、得られる残渣をそのまま次の反応に使用した。

残渣を酢酸 50ml に溶解させ、これに無水酢酸 5 ml を加え一昼夜加熱還流する。

溶媒を減圧下留去し、得られる結晶にエタノールを加え、結晶を濾取する。エタノール、エーテルで洗い、風乾して、標題化合物の淡黄色晶2.78gを得た。

・収 率 ; 75%

・融 点 ; 239 ~ 240 °C

・M a s s ; 253(M+H)⁺

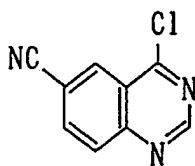
・NMR δ (DMSO-d₆) ;

1.36(3H, t, J=7.2Hz), 4.39(2H, q, J=7.2Hz), 7.86(1H, d, J=8.8Hz),

7.92(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 8.11(1H, d, J=2.4Hz), 12.85(1H, brs)

実施例 1

4-クロロ-6-シアノキナゾリン



4-ヒドロキシ-6-カルバモイルキナゾリン 2 g、塩化チオニル30ml及びオキシ塩化リン60mlの混合物を20時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル 100mlに溶解した。これを水洗(150ml)後、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル及びアセトンで溶出し、標題化合物を800mg 得た。

・分子式 ; C₈H₄N₂Cl (189.5)

・収 率 ; 40%

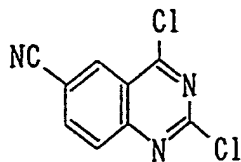
・融 点 ; > 290 °C

・M a s s ; 190(M+1)⁺

・NMR δ (DMSO-d₆) ;

7.79(1H, d, J=8.8Hz), 8.16(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 8.26(1H, s),

8.49(1H, d, J=2.0Hz)

実施例 22, 4-ジクロロ-6-シアノキノゾリン

2, 4-ジヒドロキシ-6-カルバモイルキノゾリン12g及び五塩化リン48.8gをオキシ塩化リン 200ml及び塩化チオニル70mlに懸濁し、24時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、得られた結晶性残渣を酢酸エチル 100ml及びn-ヘキサ ン 100mlで洗い、標題化合物を 6.8g得た。

・分子式； $C_8H_3Cl_2N_2$

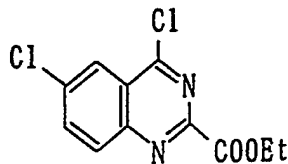
・収 率；52%

・融 点；161 ~ 163 °C

・M a s s；224(M+1)⁺

・NMR δ (CDCl₃)；

7.94(1H, d, J=8.0Hz), 8.00(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 8.49((1H, d, J=2.0Hz)

実施例 32-エトキシカルボニル-4, 6-ジクロロキノゾリン

製造例1で得られた2-エトキシカルボニル-6-クロロキノゾリン-4 (3H)-オン2.68g (0.0106モル)をオキシ塩化リン40mlに懸濁させ、1時間加熱

還流する。溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルに溶解させ、飽和重曹水にて洗う。有機層を分液し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下溶媒留去し、標題化合物の淡黄色晶2.82 gを得た。

・収率(%) ; 98

・融点(°C) ; 129 ~ 130

・Mass ; 271(M+1)⁺

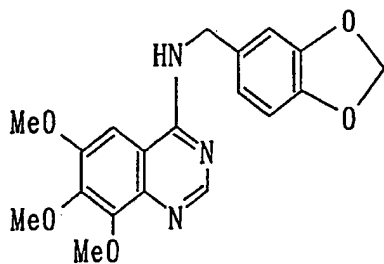
・NMR δ (CDCl₃) ;

1.50(3H, t, J=7.2Hz), 4.60(2H, q, J=7.2Hz), 7.99(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz),

8.25(1H, d, J=8.8Hz), 8.34(1H, d, J=2.4Hz)

実施例 4

4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6, 7, 8-トリメトキシ
キナゾリン



4-クロロ-6, 7, 8-トリメトキシキナゾリン21.2 g (0.083モル)、ピペロニルアミン17.0 g (0.112モル)、炭酸ナトリウム13.5 g (0.127モル)をイソプロピルアルコール 400mlに混合し、一昼夜加熱還流した。反応液を減圧下溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製後、酢酸エチルより再結晶して、標題化合物の淡黄色針状晶21.3 gを得た。

・分子式 ; C₁₉H₁₉N₃O₅

・収率(%) ; 69

・融点 (°C) ; 197 ~ 198

・Mass ; 370(M+H)⁺

・NMR δ (CDCl₃) ;

3.94(3H, s), 4.03(3H, s), 4.12(3H, s), 4.76(2H, d, J=8.0Hz),

5.55(1H, brs), 5.97(2H, s), 6.64(1H, s), 6.80(1H, d, J=8.0Hz),

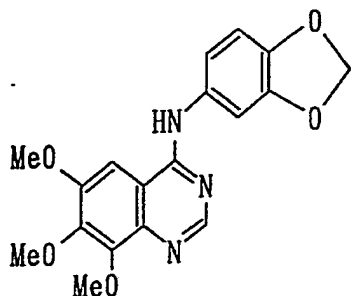
6.87(1H, d, J=8.0Hz), 6.91(1H, s), 8.66(1H, s)

実施例 5 ~ 48

実施例 4 の方法に準じて次の化合物を合成した。

実施例 5

4 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) アミノ - 6, 7, 8 - トリメトキシ
キナゾリン



・分子式 ; C₁₈H₁₇N₃O₅

・収率 (%) ; 58

・融点 (°C) ; 254 ~ 255 (分解)

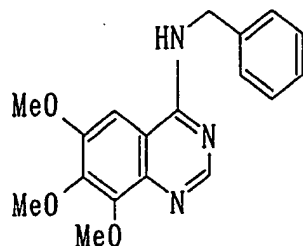
・Mass ; 356(M+H)⁺

・NMR δ (CDCl₃) ;

4.02(3H, s), 4.05(3H, s), 4.13(3H, s), 5.99(2H, s),

6.83(1H, d, J=7.6Hz), 7.02(1H, d, J=7.6Hz), 7.32(1H, s), 7.33(1H, s),

8.49(1H, brs), 8.63(1H, s)

実施例 64-ベンジルアミノ-6, 7, 8-トリメトキシキノゾリン

・ 分子式 ; $C_{18}H_{19}N_3O_3$

・ 収率 (%) ; 91

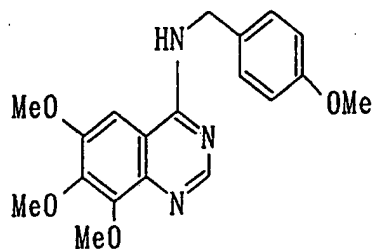
・ 融点 (°C) ; 180 ~ 181

・ Mass ; 326(M+H)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) ;

3.94(3H, s), 4.03(3H, s), 4.13(3H, s), 4.87(2H, d, J=5.2Hz),

5.62(1H, brs), 6.65(1H, s), 7.4(5H, m), 8.67(1H, s)

実施例 74-(4-メトキシベンジル)アミノ-6, 7, 8-トリメトキシキノゾリン

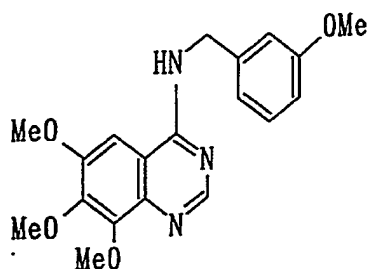
・ 分子式 ; $C_{19}H_{21}N_3O_4$

・ 収率 (%) ; 97

- ・融点 (°C) ; 174 ~175
- ・Mass ; 356(M+H)⁺
- ・NMR δ (CDCl₃) ;
 3.82(3H, s), 3.93(3H, s), 4.03(3H, s), 4.13(3H, s),
 4.79(2H, d, J=4.8Hz), 5.53(1H, brs), 6.63(1H, s),
 6.92(2H, d, J=8.4Hz), 7.35(2H, d, J=8.4Hz), 8.67(1H, s)

実施例 8

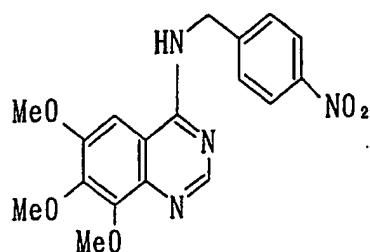
4 - (3 - メトキシベンジル) アミノ - 6, 7, 8 - トリメトキシキノズリン



- ・分子式 ; C₁₉H₂₁N₃O₄
- ・収率 (%) ; 89
- ・融点 (°C) ; 142 ~143
- ・Mass ; 356(M+H)⁺
- ・NMR δ (CDCl₃) ;
 3.80(3H, s), 3.96(3H, s), 4.03(3H, s), 4.12(3H, s),
 4.85(2H, d, J=4.8Hz), 5.96(1H, brs), 6.76(1H, s),
 6.86(1H, d, J=8.0Hz), 6.99(1H, d, J=8.0Hz), 7.02(1H, s),
 7.29(1H, t, J=8.0Hz), 8.65(1H, s)

実施例 9

4 - (4 - ニトロベンジル) アミノ - 6, 7, 8 - トリメトキシキノズリン



・ 分子式 ; $C_{18}H_{18}N_4O_5$

・ 収率 (%) ; 28

・ 融点 (°C) ; 210 ~ 212

・ Mass ; 371(M+H)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) ;

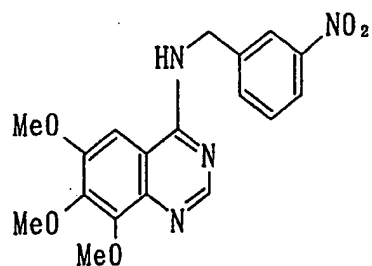
3.97(3H, s), 4.05(3H, s), 4.13(3H, s), 5.01(2H, d, J=5.6Hz),

5.96(1H, brs), 6.76(1H, s), 7.54(2H, d, J=8.8Hz),

8.17(2H, d, J=8.8Hz), 8.62(1H, s)

実施例 10

4-(3-ニトロベンジル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキノズリン



・ 分子式 ; $C_{18}H_{18}N_4O_5$

・ 収率 (%) ; 30

・ 融点 (°C) ; 159 ~ 160

• Mass ; 371(M+H)⁺

• NMR δ (CDCl₃) ;

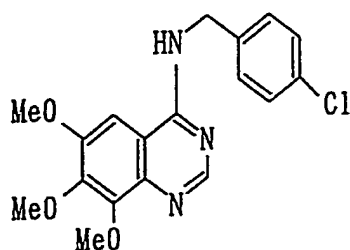
3.97(3H, s), 4.04(3H, s), 4.12(3H, s), 4.99(2H, d, J=5.6Hz),

6.06(1H, brs), 6.79(1H, s), 7.51(1H, t, J=8.0Hz),

7.76(1H, d, J=8.0Hz), 8.12(1H, d, J=8.0Hz), 8.22(1H, s), 8.63(1H, s)

実施例 1 1

4 - (4 - クロロベンジル) アミノ - 6, 7, 8 - トリメトキシキノゾリン



• 分子式 ; C₁₈H₁₈N₂O₃Cl

• 収率 (%) ; 61

• 融点 (°C) ; 181 ~ 182

• Mass ; 360(M+H)⁺

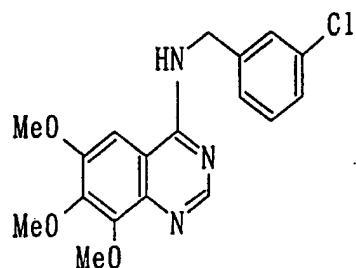
• NMR δ (CDCl₃) ;

3.94(3H, s), 4.03(3H, s), 4.12(3H, s), 4.85(2H, d, J=5.6Hz),

5.76(1H, brs), 6.70(1H, s), 7.32(4H, brs), 8.64(1H, s)

実施例 1 2

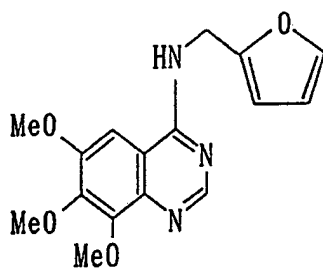
4 - (3 - クロロベンジル) アミノ - 6, 7, 8 - トリメトキシキノゾリン



- ・ 分子式 ; $C_{18}H_{18}N_3O_3Cl$
- ・ 収率 (%) ; 85
- ・ 融点 (°C) ; 161 ~ 162
- ・ Mass ; 360(M+H)⁺
- ・ NMR δ (CDCl₃) ;
 3.97(3H, s), 4.04(3H, s), 4.13(3H, s), 4.87(2H, d, J=5.2Hz),
 5.66(1H, brs), 6.68(1H, s), 7.29(3H, s), 7.39(1H, s), 8.65(1H, s)

実施例 13

4-フルフリルアミノ-6, 7, 8-トリメトキシキノズリン



- ・ 分子式 ; $C_{16}H_{17}N_3O_4$
- ・ 収率 (%) ; 81
- ・ 融点 (°C) ; 198 ~ 199
- ・ Mass ; 316(M+H)⁺

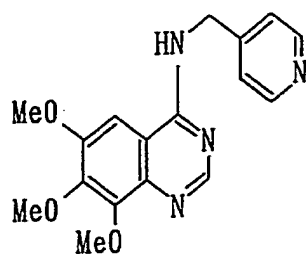
・ NMR δ (CDCl₃) :

3.97(3H, s), 4.03(3H, s), 4.12(3H, s), 4.87(2H, d, J=5.2Hz),

5.67(1H, brs), 6.37(2H, m), 6.68(1H, s), 7.42(1H, s), 8.67(1H, s)

実施例 1 4

4 - (4 - ピコリル) アミノ - 6, 7, 8 - トリメトキシキノズリン



・ 分子式 ; C₁₇H₁₈N₄O₃

・ 収率 (%) ; 76

・ 融点 (°C) ; 166 ~ 168

・ Mass ; 327(M+H)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) :

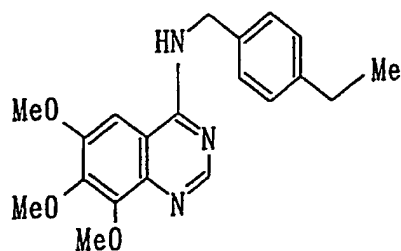
3.97(3H, s), 4.05(3H, s), 4.12(3H, s), 4.92(2H, d, J=6.0Hz),

6.06(1H, brs), 6.80(1H, s), 7.28(2H, d, J=6.0Hz),

8.55(2H, d, J=6.0Hz), 8.62(1H, s)

実施例 1 5

4 - (4 - エチルベンジル) アミノ - 6, 7, 8 - トリメトキシキノズリン



・ 分子式 ; $C_{20}H_{23}N_3O_3$

・ 収率 (%) ; 88

・ 融点 (°C) ; 195 ~ 196

・ Mass ; 354(M+H)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) ;

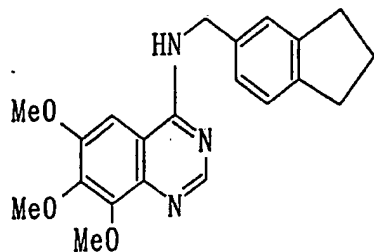
1. 25(3H, t, J=7.6Hz), 2. 67(2H, q, J=7.6Hz), 3. 94(3H, s), 4. 03(3H, s),

4. 13(3H, s), 4. 83(2H, d, J=4.8Hz), 5. 56(1H, brs), 6. 63(1H, s),

7. 23(2H, d, J=8.0Hz), 7. 35(2H, d, J=8.0Hz), 8. 67(1H, s)

実施例 1 6

4 - (インダン-5-イルメチル) アミノ-6, 7, 8-トリメトキシキノリン



・ 分子式 ; $C_{21}H_{23}N_3O_3$

・ 収率 (%) ; 61

・ 融点 (°C) ; 198 ~ 199

・ Mass ; 366(M+H)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) ;

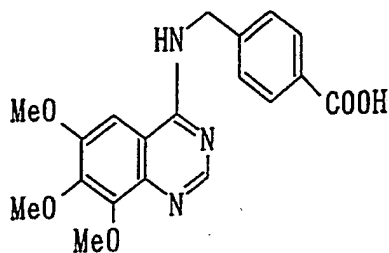
2. 11(2H, quintet, J=7.2Hz), 2. 93(4H, t, J=7.2Hz), 3. 94(3H, s),

4. 04(3H, s), 4. 14(3H, s), 4. 83(2H, d, J=4.4Hz), 5. 55(1H, brs),

6. 64(1H, s), 7. 2~7. 3(3H, m), 8. 68(1H, s)

実施例 1 7

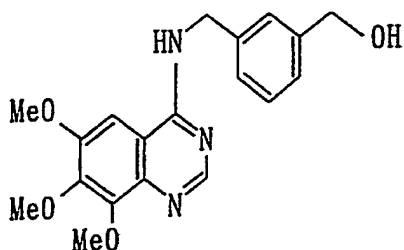
4 - (4 - カルボキシベンジル) アミノ - 6, 7, 8 - トリメトキシキノゾリン



- ・ 分子式 ; $C_{19}H_{19}N_3O_5$
- ・ 収率 (%) ; 86
- ・ 融点 (°C) ; 227 ~ 228 (分解)
- ・ Mass ; 370(M+H)⁺
- ・ NMR δ (DMSO-d₆) ;
 3.89(3H, s), 3.92(3H, s), 3.98(3H, s), 4.86(2H, d, J=5.6Hz),
 7.46(2H, d, J=8.0Hz), 7.54(1H, s), 7.90(2H, d, J=8.0Hz),
 8.35(1H, s), 8.67(1H, brs)

実施例 18

4 - (3 - ヒドロキシメチルベンジル) アミノ - 6, 7, 8 - トリメトキシキノゾリン



- ・ 分子式 ; $C_{19}H_{21}N_3O_4$
- ・ 収率 (%) ; 86
- ・ 融点 (°C) ; アモルファス

• Mass ; 356(M+H)⁺

• NMR δ (CDCl₃) ;

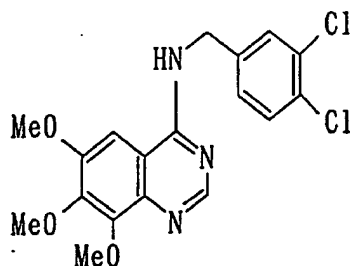
3.93(3H, s), 4.03(3H, s), 4.12(3H, s), 4.70(2H, s),

4.86(2H, d, J=5.2Hz), 5.82(1H, brs), 6.72(1H, s), 7.3~7.4(4H, m),

8.63(1H, s)

実施例 19

4-(3,4-ジクロロベンジル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキノズリン



• 分子式 ; C₁₈H₁₇N₃O₃Cl₂

• 収率 (%) ; 85

• 融点 (°C) ; 205 ~ 206

• Mass ; 394(M+H)⁺

• NMR δ (CDCl₃) ;

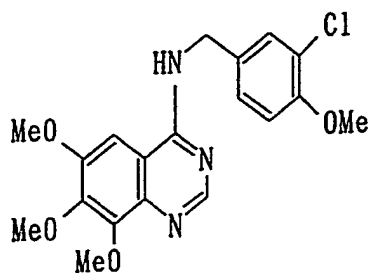
3.97(3H, s), 4.04(3H, s), 4.12(3H, s), 4.84(2H, d, J=5.6Hz),

5.88(1H, brs), 6.74(1H, s), 7.24(1H, d, J=8.4Hz),

7.40(1H, d, J=8.4Hz), 7.47(1H, s), 8.63(1H, s)

実施例 20

4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキノズリン



・ 分子式 ; $C_{19}H_{20}N_3O_4Cl$

・ 収率 (%) ; 83

・ 融点 (°C) ; 164 ~ 165

・ Mass ; 390(M+H)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) ;

3.90(3H, s), 3.97(3H, s), 4.04(3H, s), 4.13(3H, s),

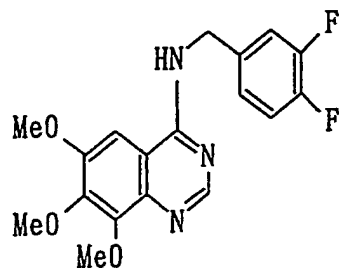
4.80(2H, d, J=5.2Hz), 5.90(1H, brs), 6.75(1H, s),

6.91(1H, d, J=8.8Hz), 7.30(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz),

7.43(1H, d, J=2.0Hz), 8.65(1H, s)

実施例 2 1

4 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) アミノ - 6 , 7 , 8 - トリメトキシキノゾ
リン

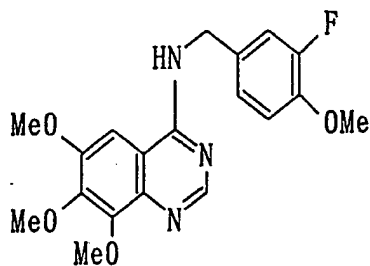


・ 分子式 ; $C_{18}H_{17}N_3O_3F_2$

- 収率 (%) ; 96
- 融点 (°C) ; 175 ~177
- Mass ; 362(M+H)⁺
- NMR δ (CDCl₃) ;
 3.97(3H, s), 4.04(3H, s), 4.13(3H, s), 4.85(2H, d, J=5.2Hz),
 5.73(1H, brs), 6.69(1H, s), 7.1~7.3(3H, m), 8.64(1H, s)

実施例 2 2

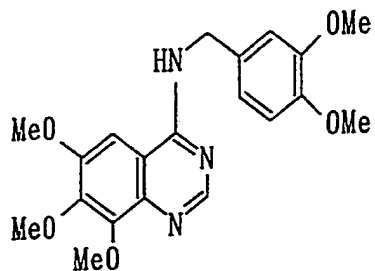
4 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシベンジル) アミノ - 6, 7, 8 - トリメトキシキナゾリン



- 分子式 ; C₁₉H₂₀N₂O₄F
- 収率 (%) ; 82
- 融点 (°C) ; 171 ~172
- Mass ; 374(M+H)⁺
- NMR δ (CDCl₃) ;
 3.89(3H, s), 3.98(3H, s), 4.04(3H, s), 4.12(3H, s),
 4.81(2H, d, J=5.6Hz), 6.27(1H, brs), 6.86(1H, s), 6.94(1H, m),
 7.14~7.19(2H, m), 8.64(1H, s)

実施例 2 3

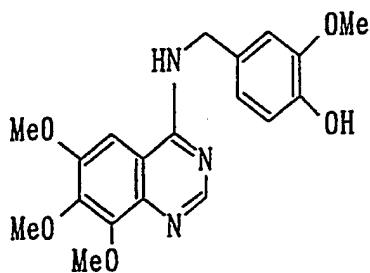
4 - (3, 4 - ジメトキシベンジル) アミノ - 6, 7, 8 - トリメトキシキナゾ

リン

- ・ 分子式 ; $C_{20}H_{23}N_3O_5$
- ・ 収率 (%) ; 32
- ・ 融点 (°C) ; 171 ~ 172
- ・ Mass ; 386(M+H)⁺
- ・ NMR δ (CDCl₃) ;
 3.87(3H, s), 3.89(3H, s), 3.94(3H, s), 4.03(3H, s), 4.13(3H, s),
 4.79(2H, d, J=5.2Hz), 5.67(1H, brs), 6.69(1H, s),
 6.86(1H, d, J=8.8Hz), 6.96(1H, s), 6.98(1H, d, J=8.8Hz), 8.67(1H, s)

実施例 24

4-(4-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキノザリン

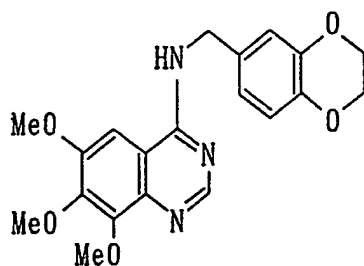


- ・ 分子式 ; $C_{19}H_{21}N_3O_5$

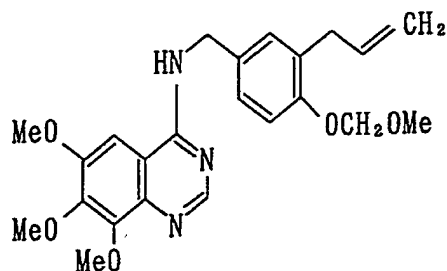
- ・収率 (%) ; 16
- ・融点 (°C) ; 201 ~ 202 (分解)
- ・Mass ; 372(M+H)⁺
- ・NMR δ (CDCl₃) ;
 3.88(3H, s), 3.96(3H, s), 4.03(3H, s), 4.12(3H, s),
 4.78(2H, d, J=5.2Hz), 6.00(1H, brs), 6.77(1H, s), 6.91(1H, s),
 6.92(1H, s), 6.97(1H, s), 8.65(1H, s)

実施例 25

4 - (3, 4 - エチレンジオキシベンジル) アミノ - 6, 7, 8 - トリメトキシ
キナゾリン



- ・分子式 ; C₂₀H₂₁N₃O₅
- ・収率 (%) ; 92
- ・融点 (°C) ; 217 ~ 219
- ・Mass ; 384(M+H)⁺
- ・NMR δ (CDCl₃) ;
 3.95(3H, s), 4.03(3H, s), 4.13(3H, s), 4.26(4H, s),
 4.75(2H, d, J=5.2Hz), 5.54(1H, brs), 6.64(1H, s),
 6.87(1H, d, J=8.0Hz), 6.90(1H, d, J=8.0Hz),
 6.94(1H, s), 8.66(1H, s)

実施例 2 64 - (3 - アリル - 4 - メトキシメトキシベンジル) アミノ - 6, 7, 8 - トリ
メトキシキナゾリン

・ 分子式 ; $C_{23}H_{27}N_3O_5$

・ 収率 (%) ; 49

・ 融点 (°C) ; 120 ~ 121

・ Mass ; 426(M+H)⁺

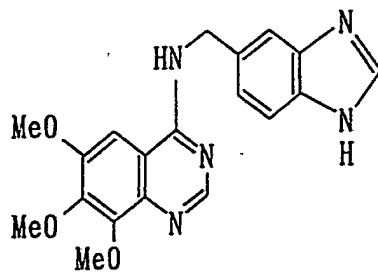
・ NMR δ (CDCl₃) ;

3.41(2H, d, J=6.8Hz), 3.48(3H, s), 3.94(3H, s), 4.03(3H, s),

4.12(3H, s), 4.77(2H, d, J=5.2Hz), 5.06(2H, m), 5.21(2H, s),

5.78(1H, brs), 5.98(1H, m), 6.71(1H, s), 7.07(1H, d, J=8.4Hz),

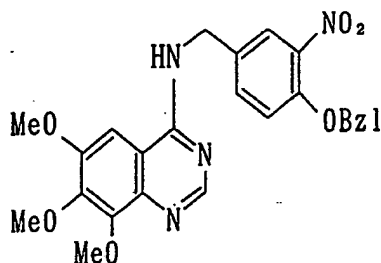
7.23(1H, s), 7.24(1H, d, J=8.4Hz), 8.65(1H, s)

実施例 2 74 - (ベンズイミダゾール - 5 - イルメチル) アミノ - 6, 7, 8 - トリメトキシ
シキナゾリン

- ・ 分子式 ; $C_{19}H_{19}N_5O_3$
- ・ 収率 (%) ; 52
- ・ 融点 ($^{\circ}C$) ; 235 ~ 240 (分解)
- ・ Mass ; 366(M+H)⁺
- ・ NMR δ (DMSO- d_6) ;
 3.93(3H, s), 3.95(3H, s), 3.98(3H, s), 4.97(2H, d, J=6.0Hz),
 7.30(1H, dd, J=8.4Hz, 1.6Hz), 7.57(1H, d, J=8.4Hz), 7.63(1H, d, J=1.6Hz),
 7.83(1H, s), 8.31(1H, s), 8.36(1H, brs), 8.52(1H, s), 9.76(1H, brs)

実施例 28

4 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - ニトロベンジル) アミノ - 6, 7, 8 - トリメ
トキシキナゾリン

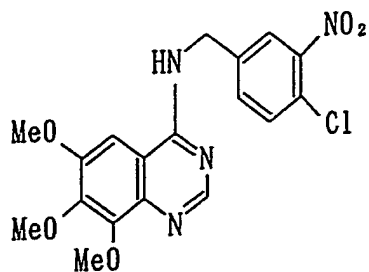


- ・ 分子式 ; $C_{25}H_{24}N_4O_6$
- ・ 収率 (%) ; 81
- ・ 融点 ($^{\circ}C$) ; 181 ~ 182
- ・ Mass ; 477(M+1)⁺
- ・ NMR δ (CDCl₃) ;
 3.98(3H, s), 4.03(3H, s), 4.10(3H, s), 4.85(2H, d, J=5.2Hz),
 5.21(2H, s), 6.54(1H, brs), 6.93(1H, s), 7.06(1H, d, J=8.4Hz),
 7.30~7.45(5H, m), 7.60(1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 7.87(1H, d, J=2.4Hz),

8.61(1H, s)

実施例 29

4-(4-クロロ-3-ニトロベンジル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキナゾリン



・分子式 ; $C_{18}H_{17}N_4O_5Cl$

・収率(%) ; 88

・融点(°C) ; 218 ~ 219 (分解)

・Mass ; 405(M+H)⁺

・NMR δ (CDCl₃) ;

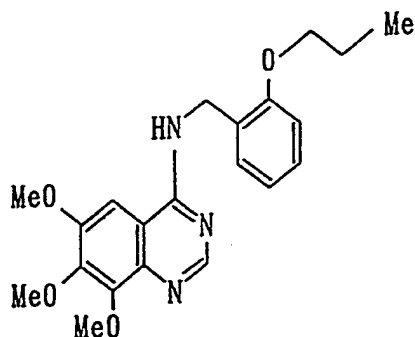
3.98(3H, s), 4.04(3H, s), 4.13(3H, s), 4.93(2H, d, J=6.0Hz),

5.98(1H, brs), 6.75(1H, s), 7.50(1H, d, J=8.4Hz),

7.58(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz), 7.87(1H, d, J=2.0Hz), 8.61(1H, s)

実施例 30

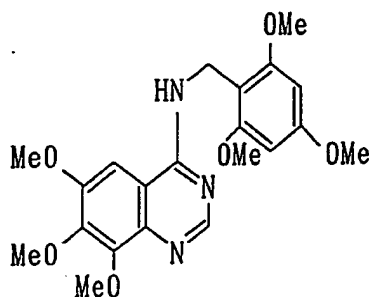
4-(2-プロポキシベンジル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキナゾリン



- ・ 分子式 ; $C_{21}H_{25}N_3O_4$
- ・ 収率 (%) ; 80
- ・ 融点 (°C) ; 139 ~ 140
- ・ Mass ; 384(M+H)⁺
- ・ NMR δ (CDCl₃) ;
 1.07(3H, t, J=7.4Hz), 1.85(2H, m), 3.95(3H, s), 4.02(3H, s),
 4.02(2H, t, J=6.4Hz), 4.10(3H, s), 4.89(2H, d, J=5.6Hz), 6.72(1H, s),
 6.9(2H, m), 7.28(1H, m), 7.38(1H, d, J=7.2Hz), 8.64(1H, s)

実施例 3 1

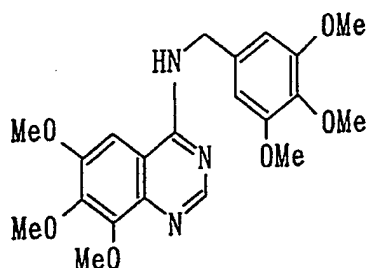
4 - (2, 4, 6 - トリメトキシベンジル) アミノ - 6, 7, 8 - トリメトキシ
キナゾリン



- ・ 分子式 ; $C_{21}H_{25}N_3O_6$
- ・ 収率 (%) ; 64
- ・ 融点 (°C) ; 213 ~ 215
- ・ Mass ; 416(M+H)⁺
- ・ NMR δ (CDCl₃) ;
 3.85(9H, s), 3.92(3H, s), 4.01(3H, s), 4.11(3H, s),
 4.79(2H, d, J=4.4Hz), 5.65(1H, brs), 6.20(2H, s), 6.60(1H, s),
 8.68(1H, s)

実施例 3 2

4 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシベンジル) アミノ - 6 , 7 , 8 - トリメトキシ
キナゾリン



・ 分子式 ; $C_{21}H_{25}N_3O_6$

・ 収率 (%) ; 60

・ 融点 (°C) ; 153 ~ 154

・ Mass ; 416(M+H)⁺

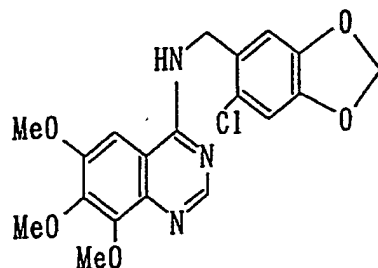
・ NMR δ (CDCl₃) ;

3.85(9H, s), 3.97(3H, s), 4.03(3H, s), 4.13(3H, s),

4.80(2H, d, J=5.6Hz), 6.66(2H, s), 6.80(1H, s), 8.66(1H, s)

実施例 3 3

4 - (2 - クロロ - 4 , 5 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 , 7 , 8 -
トリメトキシキナゾリン

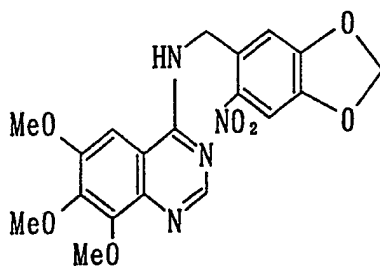


・ 分子式 ; $C_{19}H_{18}N_3O_5Cl$

- ・収率 (%) ; 76
- ・融点 (°C) ; 220 ~ 221
- ・Mass ; 404(M+H)⁺
- ・NMR δ (CDCl₃) ;
 3.97(3H, s), 4.02(3H, s), 4.11(3H, s), 4.86(2H, d, J=6.0Hz),
 5.95(2H, s), 6.70(1H, brt, J=6.0Hz), 6.86(1H, s), 6.95(1H, s),
 6.98(1H, s), 8.61(1H, s)

実施例 3 4

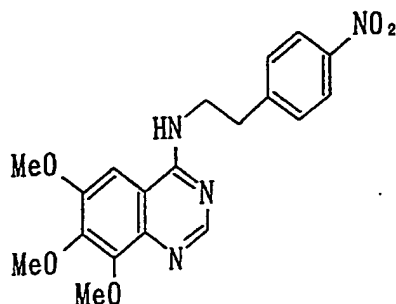
4 - (4, 5 - メチレンジオキシ - 2 - ニトロベンジル) アミノ - 6, 7, 8 -
トリメトキシキナゾリン



- ・分子式 ; C₁₉H₁₈N₄O₇
- ・収率 (%) ; 15
- ・融点 (°C) ; 182 ~ 183
- ・Mass ; 415(M+H)⁺
- ・NMR δ (CDCl₃) ;
 3.99(3H, s), 4.02(3H, s), 4.10(3H, s), 5.08(2H, d, J=6.4Hz),
 6.09(2H, s), 6.82(2H, s & brs), 7.27(1H, s), 7.57(1H, s), 8.61(1H, s)

実施例 3 5

4 - [2 - (4 - ニトロフェニル) エチル] アミノ - 6, 7, 8 - トリメトキシ
キナゾリン



・ 分子式 ; $C_{19}H_{20}N_4O_5$

・ 収率 (%) ; 58

・ 融点 (°C) ; 152 ~ 153

・ Mass ; 385(M+H)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) ;

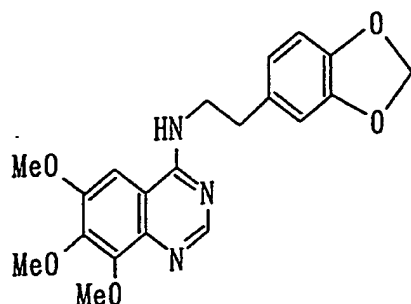
3.18(2H, t, J=7.2Hz), 3.92(3H, s), 3.96(3H, m), 4.04(3H, s),

4.13(3H, s), 5.57(1H, brs), 6.58(1H, s), 7.41(2H, d, J=8.8Hz),

8.17(2H, d, J=8.8Hz), 8.66(1H, s)

実施例 3 6

4 - { 2 - (3 , 4 - メチレンジオキシフェニル) エチル } アミノ - 6 , 7 , 8
- トリメトキシキナゾリン



・ 分子式 ; $C_{20}H_{21}N_3O_5$

・ 収率 (%) ; 68

・ 融点 (°C) ; 193 ~ 194

・ Mass ; 384(M+H)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) ;

2.96(2H, t, J=6.8Hz), 3.87(2H, m), 3.93(3H, s), 4.03(3H, s),

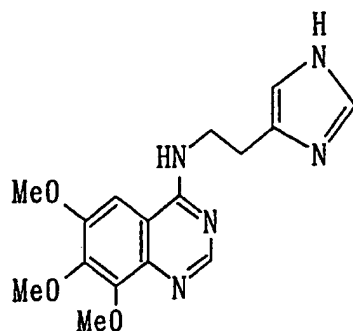
4.12(3H, s), 5.43(1H, brs), 5.95(2H, s), 6.52(1H, s),

6.71(1H, d, J=8.0Hz), 6.77(1H, s), 6.78(1H, d, J=8.0Hz),

8.65(1H, s)

実施例 37

4 - { 2 - (イミダゾール - 4 - イル) エチル } アミノ - 6, 7, 8 - トリメトキシキノリン



・ 分子式 ; C₁₆H₁₉N₅O₃

・ 収率 (%) ; 77

・ 融点 (°C) ; 164 ~ 166 (分解)

・ Mass ; 330(M+H)⁺

・ NMR δ (DMSO-d₆) ;

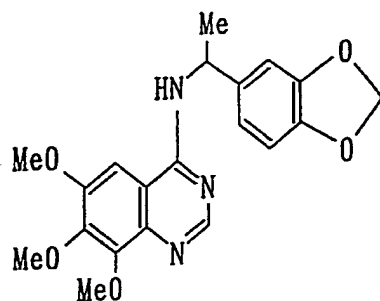
3.00(2H, t, J=7.2Hz), 3.81(2H, m), 3.87(3H, s), 3.92(3H, s),

3.97(3H, s), 7.25(1H, s), 7.56(1H, s), 8.39(1H, s), 8.45(1H, s),

8.50(1H, brs)

実施例 38

4 - (α - メチル - 3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6, 7, 8 -

トリメトキシキナゾリン

・分子式 ; $C_{20}H_{21}N_3O_5$

・収率 (%) ; 67

・融点 (°C) ; 200 ~ 201

・Mass ; 384(M+H)⁺

・NMR δ (CDCl₃) ;

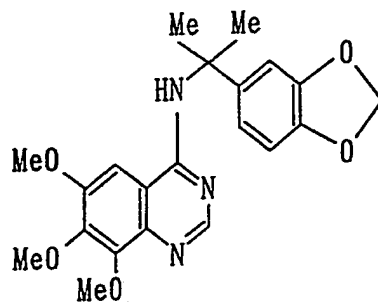
1.67(2H, d, J=6.8Hz), 3.99(3H, s), 4.04(3H, s), 4.13(3H, s),

5.47(1H, brs), 5.57(1H, t, J=6.8Hz), 5.97(2H, s), 6.65(1H, s),

6.81(1H, d, J=7.6Hz), 6.94(1H, d, J=7.6Hz), 6.95(1H, s), 8.63(1H, s)

実施例 39

4 - [1 - メチル - 1 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) エチル] アミノ
- 6, 7, 8 - トリメトキシキナゾリン



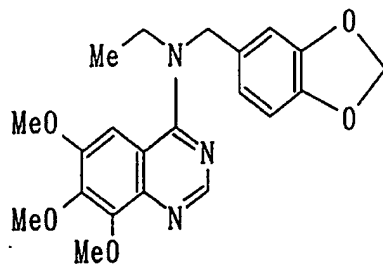
・分子式 ; $C_{21}H_{23}N_3O_5$

・収率 (%) ; 4

- ・融点 (°C) ; 191 ~192
- ・Mass ; 398(M+H)⁺
- ・NMR δ (CDCl₃) ;
 1.90(6H, s), 4.03(3H, s), 4.03(3H, s), 4.09(3H, s), 5.93(2H, s),
 6.74(1H, d, J=7.6Hz), 6.82(1H, s), 6.92(2H, m), 8.46(1H, s)

実施例 4 0

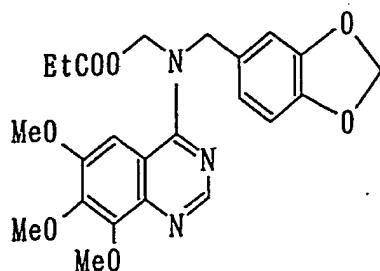
4 - [N-エチル- (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ] - 6, 7, 8-トリメトキシキナゾリン



- ・分子式 ; C₂₁H₂₃N₃O₅
- ・収率 (%) ; 73
- ・融点 (°C) ; 100 ~101
- ・Mass ; 398(M+H)⁺
- ・NMR δ (CDCl₃) ;
 1.37(3H, t, J=7.0Hz), 3.56(3H, s), 3.67(2H, q, J=7.0Hz), 4.03(3H, s),
 4.11(3H, s), 4.79(2H, s), 5.98(2H, s), 6.85(1H, d, J=7.2Hz),
 6.93(1H, s), 6.93(1H, d, J=7.2Hz), 6.97(1H, s), 8.69(1H, s)

実施例 4 1

4 - [N- (エトキシカルボニルメチル) - (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ] - 6, 7, 8-トリメトキシキナゾリン



・ 分子式 ; $C_{23}H_{25}N_3O_7$

・ 収率 (%) ; 41

・ 融点 (°C) ; 油状物質

・ Mass ; 456(M+H)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) ;

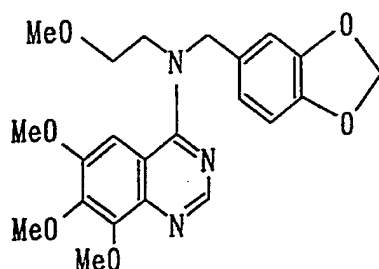
1.29(3H, t, J=7.2Hz), 3.44(3H, s), 4.02(3H, s), 4.10(3H, s),

4.20(2H, s), 4.25(2H, q, J=7.2Hz), 4.98(2H, s), 6.00(2H, s),

6.88(1H, d, J=8.0Hz), 6.97(1H, s), 7.01(1H, d, J=8.0Hz), 8.64(1H, s)

実施例 4 2

4 - {N - (2 - メトキシエチル) - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) ア
ミノ} - 6, 7, 8 - トリメトキシキノリン



・ 分子式 ; $C_{22}H_{25}N_3O_6$

・ 収率 (%) ; 21

・ 融点 (°C) ; 87~88

・ Mass ; 428(M+H)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) ;

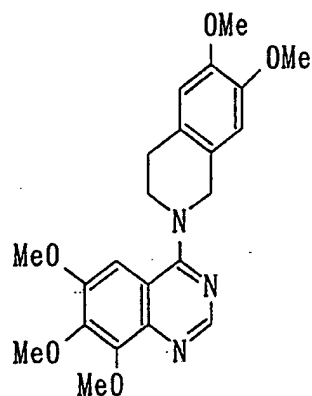
3.36(3H, s), 3.58(3H, s), 3.80~3.85(4H, m), 4.02(3H, s),

4.10(3H, s), 4.92(2H, s), 5.97(2H, s), 6.83(1H, d, J=7.6Hz),

6.92(1H, d, J=7.6Hz), 6.94(1H, s), 7.19(1H, s), 8.67(1H, s)

実施例 4 3

4 - (6, 7 - ジメトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 -
イル) - 6, 7, 8 - トリメトキシキナゾリン



・ 分子式 ; C₂₂H₂₅N₃O₅

・ 収率 (%) ; 79

・ 融点 (°C) ; 157 ~ 158

・ Mass ; 412(M+H)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) ;

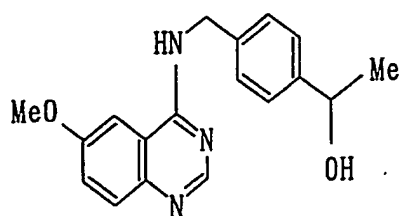
3.11(2H, t, J=5.8Hz), 3.87(3H, s), 3.89(3H, s), 3.96(2H, t, J=5.8Hz),

3.99(3H, s), 4.07(3H, s), 4.14(3H, s), 4.80(2H, s), 6.67(1H, s),

6.71(1H, s), 7.03(1H, s), 8.74(1H, s)

実施例 4 4

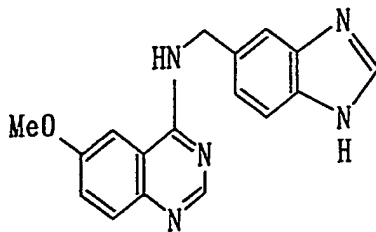
4 - { 4 - (1 - ヒドロキシエチル) ベンジル } アミノ - 6 - メトキシキナゾリ
ン



- ・ 分子式 ; $C_{18}H_{19}N_3O_2$
- ・ 収率 (%) ; 46
- ・ 融点 (°C) ; アモルファス
- ・ Mass ; 310(M+H)⁺
- ・ NMR δ (CDCl₃) ;
 - 1.47(2H, d, J=6.4Hz), 3.91(3H, s), 4.87(2H, d, J=5.2Hz),
 - 4.84~4.94(1H, m), 7.34~7.42(6H, m), 7.59(1H, brs),
 - 7.79(1H, d, J=8.8Hz), 8.52(1H, s)

実施例 4 5

4-(ベンズイミダゾール-5-イルメチル)アミノ-6-メトキシキノズリン

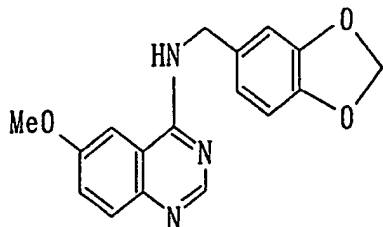


- ・ 分子式 ; $C_{17}H_{15}N_5O$
- ・ 収率 (%) ; 18
- ・ 融点 (°C) ; 254 ~ 255
- ・ Mass ; 306(M+1)⁺
- ・ NMR δ (DMSO-d₆) ;
 - 3.88(3H, s), 4.91(2H, d, J=6.0Hz), 7.24(1H, d, J=8.4Hz),

7.40(1H, dd, J=9.2Hz, 2.8Hz), 7.54(1H, d, J=8.4Hz), 7.56(1H, s),
 7.63(1H, d, J=9.2Hz), 7.73(1H, d, J=2.8Hz), 8.16(1H, s), 8.37(1H, s),
 8.67(1H, t, J=6.0Hz), 12.33(1H, brs)

実施例 4 6

4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - メトキシキナゾリン



・ 分子式 ; $C_{17}H_{15}N_3O_3$

・ 収率 (%) ; 86

・ 融点 (°C) ; 207 ~ 208

・ Mass ; 310(M+H)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) ;

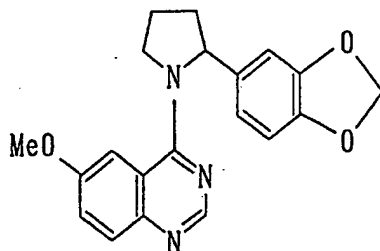
3.89(3H, s), 4.78(2H, d, J=5.2Hz), 5.70(1H, brs), 5.97(2H, s),

6.80(1H, d, J=7.6Hz), 6.9(3H, m), 7.40(1H, d, J=9.2Hz),

7.80(1H, d, J=9.2Hz), 8.63(1H, s)

実施例 4 7

4 - { 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) ピロリジノ } - 6 - メトキシ
 キナゾリン



・分子式 ; $C_{20}H_{19}N_3O_3$

・収率 (%) ; 85

・融点 (°C) ; 油状物質

・Mass ; $350(M+1)^+$

・NMR δ ($CDCl_3$) ;

1.95~2.10(3H, m), 2.37(1H, m), 3.58(3H, s), 4.05~4.20(2H, m),

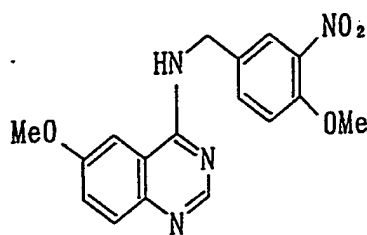
5.58(1H, m), 5.93(1H, s), 5.94(1H, s), 6.78(1H, d, $J=8.4$ Hz),

6.84(1H, s), 6.85(1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.30(1H, d, $J=10.0$ Hz), 7.35(1H, s),

7.74(1H, d, $J=10.0$ Hz), 8.53(1H, s)

実施例 4 8

4 - (4 - メトキシ - 3 - ニトロベンジル) アミノ - 6 - メトキシキナゾリン



・分子式 ; $C_{17}H_{16}N_4O_4$

・収率 (%) ; 22

・融点 (°C) ; 205 ~ 206 (分解)

・Mass ; $341(M+1)^+$

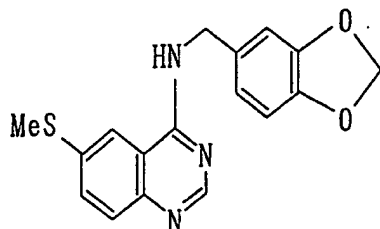
・NMR δ ($CDCl_3$) ;

3.93(3H, s), 3.94(3H, s), 4.91(2H, d, $J=6.0$ Hz),

7.07(1H, dd, $J=8.4$ Hz, 1.2Hz), 7.21(1H, d, $J=1.2$ Hz),

7.39(1H, dd, $J=9.2$ Hz, 2.4Hz), 7.53(1H, d, $J=2.4$ Hz),

7.75(1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.82(1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.03(1H, brs), 8.51(1H, s)

実施例 4 94 - (3 , 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - メチルチオキナゾリン

4-クロロ-6-メチルチオキナゾリン4.12 g (0.0196モル)、ピペロニルアミン3.70 g (0.0245モル)、炭酸ナトリウム3.50 g (0.0330モル)をイソプロピルアルコール 100mlに混合し、一昼夜加熱還流する。反応液を減圧下溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-n-ヘキサン）により精製後、クロロホルム-n-ヘキサンより再結晶して、標題化合物の淡黄色晶 5.32 g を得た。

・ 分子式 ; $C_{17}H_{15}O_2N_3S$

・ 収率 (%) ; 83

・ 融点 (°C) ; 174 ~ 175

・ Mass ; 326(M+H)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) ;

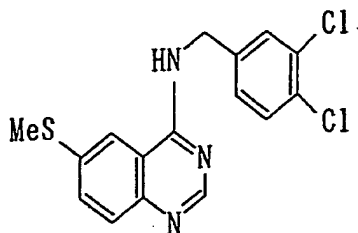
2.59(3H, s), 4.79(2H, d, J=5.6Hz), 5.93(2H, s), 6.77(1H, d, J=8.0Hz),

6.89(1H, d, J=8.0Hz), 6.94(1H, s), 7.62(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz),

7.75(1H, d, J=8.8Hz), 7.97(1H, d, J=2.0Hz), 8.10(1H, brs), 8.56(1H, s)

実施例 5 0 ~ 5 4

実施例 4 9 の方法に準じて次の化合物を合成した。

実施例 5 04 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) アミノ - 6 - メチルチオキナゾリン

・ 分子式 ; $C_{16}H_{13}N_3SCl_2$

・ 収率 (%) ; 85

・ 融点 (°C) ; 184 ~ 185

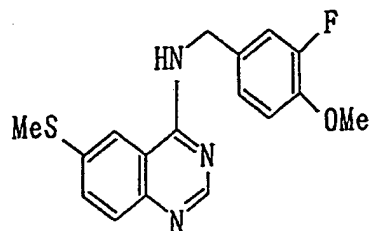
・ Mass ; 350(M+H)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) ;

2.61(3H, s), 4.83(2H, d, J=5.6Hz), 7.28(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz),

7.40(1H, d, J=8.4Hz), 7.51(1H, d, J=2.0Hz), 7.64(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz),

7.76(1H, d, J=8.8Hz), 7.97(1H, d, J=2.0Hz), 8.19(1H, brs), 8.55(1H, s)

実施例 5 14 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシベンジル) アミノ - 6 - メチルチオキナゾリン

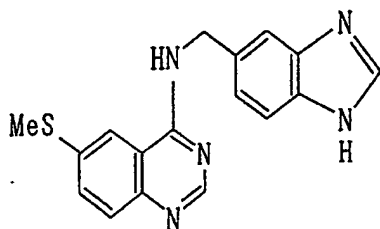
・ 分子式 ; $C_{17}H_{16}N_3OSF$

・ 収率 (%) ; 89

- ・融点 (°C) ; 168 ~ 169
- ・Mass ; 330(M+H)⁺
- ・NMR δ (CDCl₃) ;
 2.58(3H, s), 3.90(3H, s), 4.82(2H, d, J=5.6Hz), 6.29(1H, brs),
 6.95(1H, m), 7.13~7.18(2H, m), 7.54(1H, s), 7.63(1H, d, J=8.8Hz),
 7.79(1H, d, J=8.8Hz), 8.64(1H, s)

実施例 5 2

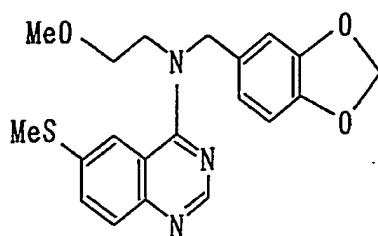
4 - (ベンズイミダゾール-5-イルメチル) アミノ-6-メチルチオキナゾリ
ン



- ・分子式 ; C₁₇H₁₅N₅S
- ・収率 (%) ; 48
- ・融点 (°C) ; 271 ~ 275 (分解)
- ・Mass ; 322(M+H)⁺
- ・NMR δ (DMSO-d₆) ;
 2.67(3H, s), 5.06(2H, d, J=5.6Hz), 7.47(1H, d, J=8.4Hz),
 7.68(1H, d, J=8.8Hz), 7.77(2H, m), 7.87(1H, d, J=8.8Hz),
 8.40(1H, s), 8.77(1H, s), 8.84(1H, s), 10.68(1H, brs)

実施例 5 3

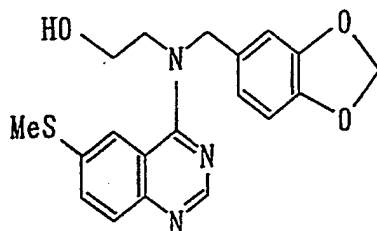
4 - [N - (2-メトキシエチル) - (3, 4-メチレンジオキシベンジル) ア
ミノ] - 6-メチルチオキナゾリン



- ・ 分子式 ; $C_{20}H_{21}N_3O_3S$
- ・ 収率 (%) ; 27
- ・ 融点 (°C) ; 92~93
- ・ Mass ; 384(M+H)⁺
- ・ NMR δ (CDCl₃) ;
 2.16(3H, s), 3.35(3H, s), 3.82(2H, t, J=5.0Hz), 3.89(2H, t, J=5.0Hz),
 5.01(2H, s), 5.98(2H, s), 6.84(1H, d, J=8.4Hz), 6.89(1H, d, J=8.4Hz),
 6.90(1H, s), 7.56(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 7.66(1H, d, J=2.0Hz),
 7.82(1H, d, J=8.8Hz)

実施例 5 4

4 - [N - (2 - ヒドロキシエチル) - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル)
アミノ) - 6 - メチルチオキナゾリン



- ・ 分子式 ; $C_{19}H_{19}N_3O_3S$
- ・ 収率 (%) ; 21
- ・ 融点 (°C) ; 146 ~147 (分解)

・ Mass ; 370(M+H)⁺

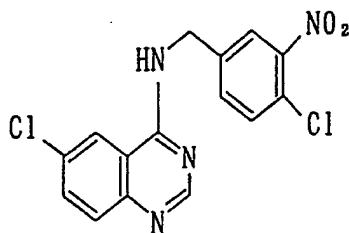
・ NMR δ (CDCl₃) ;

2.00(3H, s), 3.93(2H, t, J=4.2Hz), 4.01(2H, t, J=4.2Hz), 5.00(2H, s),

6.01(2H, s), 6.89(3H, m), 7.57(2H, m), 7.82(1H, d, J=9.2Hz), 8.55(1H, s)

実施例 5 5

4 - (4 - クロロ - 3 - ニトロベンジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン



4, 6 - ジクロロキナゾリン 3.00 g (0.015モル)、4 - クロロ - 3 - ニトロベンジルアミン 塩酸塩 3.80 g (0.0170モル) を、イソプロピルアルコール 100ml、トリエチルアミン 15ml に溶解させ、一昼夜加熱還流する。減圧下溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム - 酢酸エチル) により精製後、クロロホルム - n - ヘキサンより再結晶して、標題化合物の淡黄色晶 4.85 g を得た。

・ 分子式 ; C₁₅H₁₀N₄O₂Cl₂

・ 収率 (%) ; 92

・ 融点 (°C) ; 199 ~ 200

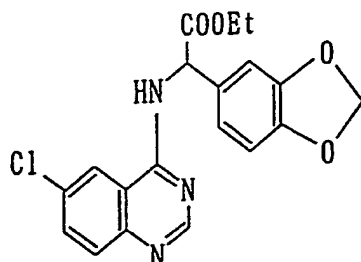
・ Mass ; 349(M+H)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) ;

4.85(2H, d, J=6.0Hz), 7.49(1H, d, J=8.4Hz), 7.61(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz),

7.66(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 7.76(1H, d, J=8.8Hz), 7.96(1H, d, J=2.0Hz),

8.20(1H, d, J=2.0Hz), 8.23(1H, brt, J=6.0Hz), 8.58(1H, s)

実施例 5 64 - (α-エトキシカルボニル-3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ-
6-クロロキナゾリン

4, 6-ジクロロキナゾリン704mg に2-プロパノール30ml、トリエチルアミン1.07g、α-エトキシカルボニル-3, 4-メチレンジオキシベンジルアミン1.01gを加え、4時間還流した。水を加え、クロロホルムで3回抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣を再結晶（エタノール-酢酸エチル-ヘキサン）し、標題化合物 1.167gを得た。

・分子式 ; $C_{19}H_{16}N_2O_4Cl$

・収率(%) ; 86

・融点(°C) ; 169 ~ 170

・Mass m/e ; 386(M+1)

・NMR δ (CDCl₃) ;

1.28(3H, t, J=7.2Hz), 4.27(2H, m), 5.85(1H, d, J=6.4Hz), 5.98(2H, s),

6.70(1H, brs), 6.81(1H, d, J=8.8Hz), 6.99(2H, m),

7.10(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.83(1H, d, J=2.4Hz),

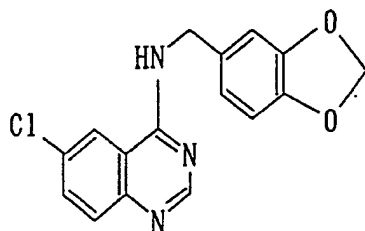
8.85(1H, d, J=8.8Hz), 8.63(1H, s)

実施例 5 7 ~ 6 4

実施例 5 5 ~ 5 6 の方法に準じて次の化合物を合成した。

実施例 5 7

4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン



・ 分子式 ; $C_{16}H_{12}N_2O_2Cl$

・ 収率 (%) ; 76

・ 融点 (°C) ; 199 ~ 200

・ Mass ; 314(M+H)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) ;

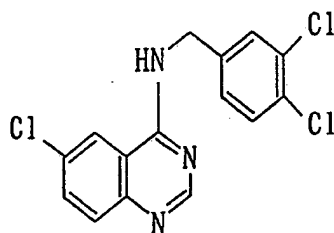
4.76(2H, d, J=5.6Hz), 5.82(1H, brs), 5.98(2H, s), 6.81(1H, d, J=8.0Hz),

6.87(1H, d, J=8.0Hz), 6.89(1H, s), 7.67(1H, s), 7.69(1H, d, J=8.0Hz),

7.81(1H, d, J=8.0Hz), 8.70(1H, s)

実施例 5 8

4 - (3, 4 - ジクロロベンジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン



・ 分子式 ; $C_{16}H_{10}N_2Cl_3$

・ 収率 (%) ; 72

・ 融点 (°C) ; 215 ~ 216

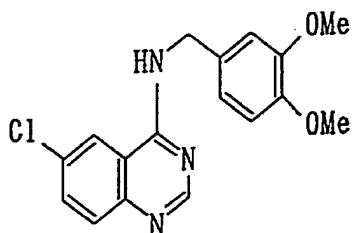
・ Mass ; 338(M+H)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) ;

4.85(2H, d, J=5.6Hz), 5.94(1H, brs), 7.24(1H, d, J=8.4Hz),
7.43(1H, d, J=8.4Hz), 7.70(1H, d, J=9.2Hz), 7.72(1H, s),
7.83(1H, d, J=9.2Hz), 8.68(1H, s)

実施例 5 9

4 - (3, 4 - ジメトキシベンジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン



・ 分子式 ; C₁₇H₁₆N₂O₂Cl

・ 収率 (%) ; 73

・ 融点 (°C) ; 174 ~ 175

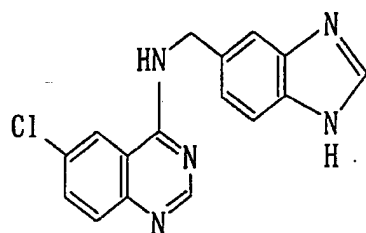
・ Mass ; 330(M+H)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) ;

3.87(6H, s), 4.78(2H, d, J=5.2Hz), 6.85(1H, d, J=8.0Hz),
6.96(1H, d, J=8.0Hz), 6.98(1H, s), 7.34(1H, brs),
7.65(1H, dd, J=9.2Hz, 2.0Hz), 7.78(1H, d, J=9.2Hz),
8.08(1H, d, J=2.0Hz), 8.65(1H, s)

実施例 6 0

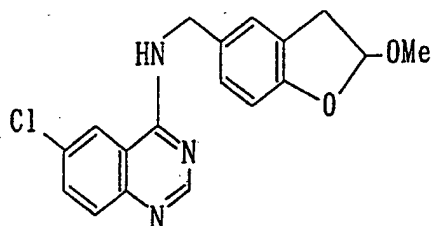
4 - (ベンズイミダゾール - 5 - イルメチル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン



- ・ 分子式 ; $C_{16}H_{12}N_5Cl$
- ・ 収率 (%) ; 76
- ・ 融点 (°C) ; 243 ~ 244 (分解)
- ・ Mass ; 310(M+H)⁺
- ・ NMR δ (DMSO-d₆) ;
 4.89(2H, d, J=5.6Hz), 7.27(1H, d, J=8.4Hz), 7.55(1H, d, J=8.4Hz),
 7.59(1H, s), 7.72(1H, d, J=8.8Hz), 7.80(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz),
 8.25(1H, s), 8.50(1H, s), 8.53(1H, d, J=2.4Hz), 9.07(1H, brt, J=5.6Hz)

実施例 6 1

4 - (2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) メチルアミノ
- 6 - クロロキナゾリン



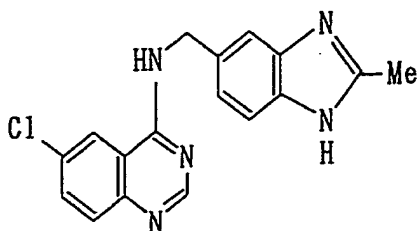
- ・ 分子式 ; $C_{18}H_{16}N_3O_2Cl$ (341.798)
- ・ 収率 (%) ; 53
- ・ 融点 (°C) ; 178 ~ 179
- ・ Mass ; 342(MH⁺)

・ NMR δ (DMSO- d_6) :

2.88(1H, dd, J=2.0Hz, 17.0Hz), 3.28~3.34(1H, m), 4.68(1H, d, J=5.7Hz),
5.68(1H, dd, J=2.0Hz, 6.6Hz), 6.79(1H, d, J=8.2Hz), 7.14(1H, d, J=8.2Hz),
7.24(1H, s), 7.70(1H, d, J=9.0Hz), 7.79(1H, dd, J=2.2Hz, 9.0Hz),
8.46(1H, d, J=2.2Hz), 8.48(1H, s), 8.82(1H, t, J=5.7Hz)

実施例 6 2

4 - (2 - メチルベンズイミダゾール - 5 - イルメチル) アミノ - 6 - クロロキ
ナゾリン



・ 分子式 : $C_{17}H_{14}N_5Cl$

・ 収率 (%) : 17

・ 融点 ($^{\circ}C$) : 273 ~ 274 (分解)

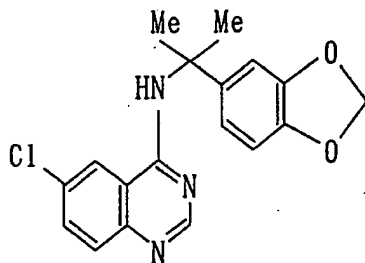
・ Mass : 324(M+H)⁺

・ NMR δ (DMSO- d_6) :

2.71(3H, s), 4.94(2H, d, J=5.6Hz), 7.48(1H, d, J=8.4Hz),
7.63(1H, d, J=8.4Hz), 7.70(1H, s), 7.77(1H, d, J=8.8Hz),
7.86(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 8.58(1H, s), 8.65(1H, d, J=2.0Hz),
9.65(1H, brs)

実施例 6 3

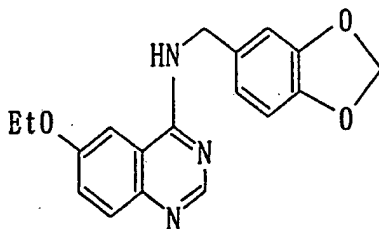
4 - [1 - メチル - 1 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) エチル] - アミ
ノ - 6 - クロロキナゾリン



- ・ 分子式 ; $C_{18}H_{16}N_2O_2Cl$
- ・ 収率 (%) ; 32
- ・ 融点 (°C) ; 175 ~ 176
- ・ Mass ; 342(M+H)⁺
- ・ NMR δ (CDCl₃) ;
 1.92(6H, s), 5.95(2H, s), 6.14(1H, brs), 6.76(1H, d, J=7.6Hz),
 6.92(1H, d, J=7.6Hz), 6.93(1H, s), 7.67(1H, dd, J=8.8Hz),
 7.77(1H, d, J=2.0Hz), 7.86(1H, d, J=8.8Hz), 8.50(1H, s)

実施例 6 4

4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - エトキシキノリン

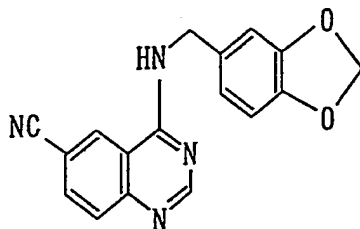


- ・ 分子式 ; $C_{18}H_{17}N_2O_3$
- ・ 収率 (%) ; 44
- ・ 融点 (°C) ; 190 ~ 191
- ・ Mass ; 324(M+H)⁺
- ・ NMR δ (CDCl₃) ;

1.46(3H, t, J=6.8Hz), 4.10(2H, q, J=6.8Hz), 4.77(2H, d, J=5.2Hz),
 5.68(1H, brs), 5.97(2H, s), 6.80(1H, d, J=8.0Hz), 6.87~6.92(3H, m),
 7.39(1H, dd, J=9.2Hz, 2.8Hz), 7.79(1H, d, J=9.2Hz), 8.62(1H, s)

実施例 6 5

4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - シアノキナゾリン



4 - クロロ - 6 - シアノキナゾリン140mg にイソプロピルアルコール15ml、トリエチルアミン75mg及びピペロニルアミン125mg を加え、5 時間加熱還流した。沈殿物を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチルで溶出し、標題化合物を200mg 得た。

・分子式 ; $C_{17}H_{12}N_4O_2$

・収率 (%) ; 89

・融点 (°C) ; 243 ~ 244

・Mass ; 305 (M+1)⁺

・NMR δ (DMSO- d_6) ;

4.67(2H, d, J=5.6Hz), 5.96(2H, s), 6.84(2H, s), 6.95(1H, s),

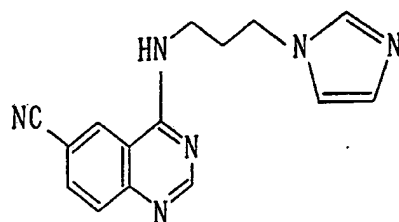
7.77(1H, d, J=8.4Hz), 8.56(1H, s), 8.89(1H, s), 9.04(1H, br)

実施例 6 6 ~ 8 7

実施例 6 5 の方法に準じて以下の化合物を合成した。

実施例 6 6

4 - {3 - (1 - イミダゾリル) プロピル} アミノ - 6 - シアノキナゾリン



・分子式 ; $C_{15}H_{14}N_6$

・収率 (%) ; 22

・融点 (°C) ; 196 ~ 197

・Mass m/e ; 279(M+1)

・NMR δ (CDCl₃) ;

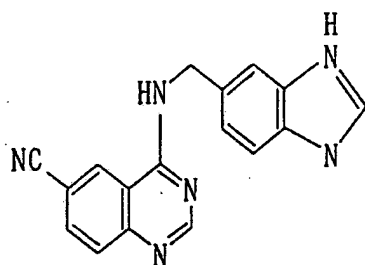
2.27(2H, quintet, J=6.4Hz), 3.66(2H, q, J=6.4Hz), 4.17(2H, t, J=6.4Hz),

7.07(1H, s), 7.11(1H, s), 7.82(1H, s), 7.82(1H, s), 8.09(1H, s),

8.37(1H, brs), 8.66(1H, s), 8.84(1H, s)

実施例 67

4 - (ベンズイミダゾール-5-イル) メチルアミノ-6-シアノキノゾリン



・分子式 ; $C_{17}H_{12}N_6$

・収率 (%) ; 68

・融点 (°C) ; 274 ~ 277

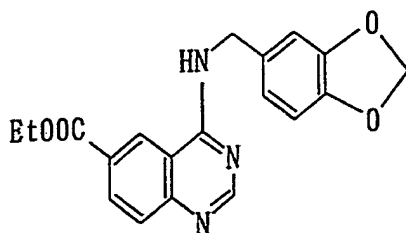
・Mass ; 301 (M+1)⁺

・NMR δ (DMSO-d₆) ;

4.88(2H, d, J=5.6Hz), 7.21~7.24(1H, m), 7.35~7.76(2H, m),
 7.78(1H, d, J=8.8Hz), 7.06(1H, dd, J=8.8Hz, 1.6Hz), 8.15(1H, s),
 8.57(1H, s), 8.92(1H, s), 9.14(1H, m), 12.32(1H, m)

実施例 6 8

4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - エトキシカルボニルキ
 ナゾリン



・ 分子式 ; $C_{19}H_{17}N_3O_4$

・ 収率 (%) ; 48

・ 融点 (°C) ; 156 ~ 157

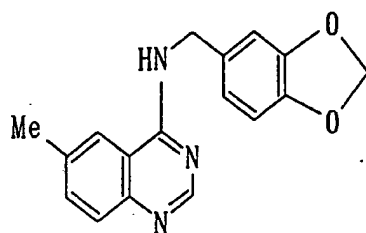
・ Mass ; 352(M+H)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) ;

1.43(3H, t, J=7.2Hz), 4.44(2H, q, J=7.2Hz), 4.79(2H, d, J=5.2Hz),
 5.98(2H, s), 6.14(1H, brs), 6.82(1H, d, J=8.0Hz), 6.89(1H, d, J=8.0Hz),
 6.90(1H, s), 7.87(1H, d, J=8.8Hz), 8.33(1H, d, J=8.8Hz), 8.46(1H, s),
 8.74(1H, s)

実施例 6 9

4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - メチルキナゾリン



・ 分子式 ; $C_{17}H_{15}N_3O_2$

・ 収率 (%) ; 68

・ 融点 (°C) ; 203 ~ 204

・ Mass ; 294(M+H)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) ;

2.49(3H, s), 4.76(2H, d, J=5.6Hz), 5.79(1H, brs), 5.96(2H, s),

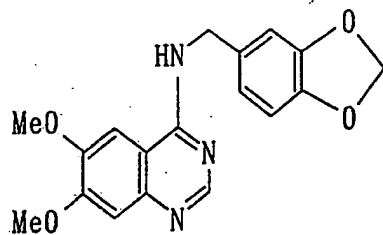
6.81(1H, d, J=8.0Hz), 6.88(1H, d, J=8.0Hz), 6.91(1H, s), 7.44(1H, s),

7.57(1H, d, J=8.4Hz), 7.76(1H, d, J=8.4Hz), 8.66(1H, s)

実施例 70

4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6,7-ジメトキシキノ

リン



・ 分子式 ; $C_{18}H_{17}N_3O_4$

・ 収率 (%) ; 77

・ 融点 (°C) ; 221 ~ 222

・ Mass ; 340(M+H)⁺

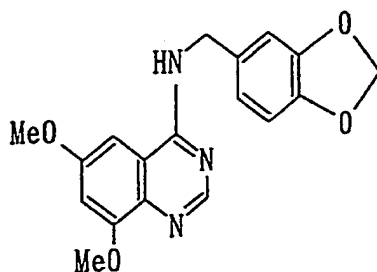
・ NMR δ (DMSO- d_6) :

3.88(3H, s), 3.89(3H, s), 4.68(2H, d, $J=6.0$ Hz), 5.97(2H, s),
6.85(2H, s), 6.94(1H, s), 7.09(1H, s), 7.64(1H, s), 8.33(1H, s),
8.37(1H, t, $J=6.0$ Hz)

実施例 7 1

4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6, 8 - ジメトキシキナゾ

リン



・ 分子式 ; $C_{18}H_{17}N_3O_4$

・ 収率 (%) ; 88

・ 融点 ($^{\circ}C$) ; 217 ~ 218

・ Mass ; 340(M+H) $^{+}$

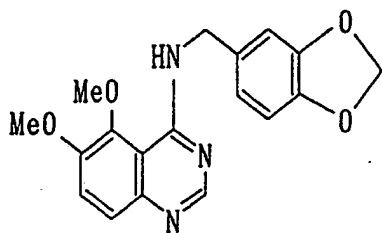
・ NMR δ ($CDCl_3$) :

3.89(3H, s), 4.01(3H, s), 4.77(2H, d, $J=5.2$ Hz), 5.63(1H, brs),
5.97(2H, s), 6.42(1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.77(1H, d, $J=2.4$ Hz),
6.80(1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.88(1H, dd, $J=7.6$ Hz, 1.6Hz), 6.92(1H, d, $J=1.6$ Hz),
8.65(1H, s)

実施例 7 2

4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 5, 6 - ジメトキシキナゾ

リン



・分子式 ; $C_{18}H_{17}N_3O_4$

・収率 (%) ; 74

・融点 (°C) ; 122 ~ 123

・Mass ; 340(M+1)⁺

・NMR δ (CDCl₃) ;

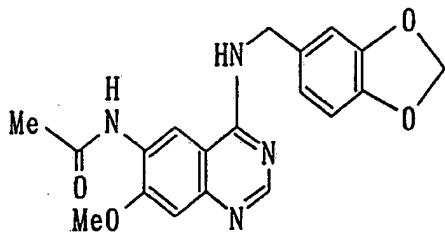
3.97(6H, s), 4.77(2H, d, J=5.2Hz), 5.97(2H, s), 6.81(1H, d, J=8.0Hz),

6.86(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 6.88(1H, d, J=1.6Hz), 7.49(1H, d, J=8.8Hz),

7.82(1H, d, J=8.8Hz), 8.51(1H, s), 8.64(1H, brs)

実施例 7 3

4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ-6-アセトアミド-7-メ
トキシキナゾリン



・分子式 ; $C_{19}H_{18}N_4O_4$

・収率 (%) ; 66

・融点 (°C) ; 164 ~ 165

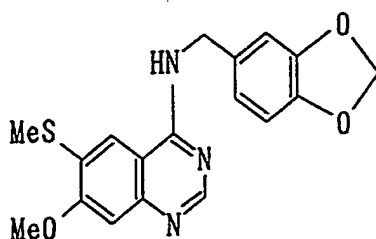
・Mass ; 367(M+H)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) ;

2.26(3H, s), 4.04(3H, s), 4.76(2H, d, J=5.6Hz), 5.95(2H, s),
6.22(1H, brs), 6.77(1H, d, J=8.0Hz), 6.85(1H, d, J=8.0Hz),
6.89(1H, s), 7.31(1H, s), 8.02(1H, brs), 8.59(1H, s), 8.81(1H, s)

実施例 7 4

4 - (3 , 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - メチルチオ - 7 - メト
キシキナゾリン



・ 分子式 ; C₁₈H₁₇N₃O₃S

・ 収率 (%) ; 39

・ 融点 (°C) ; 200 ~ 205 (分解)

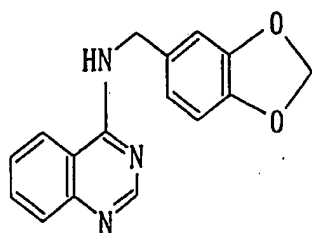
・ Mass ; 356(M+H)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) ;

2.50(3H, s), 4.01(3H, s), 4.78(2H, d, J=5.6Hz), 5.95(2H, s),
6.13(1H, brs), 6.79(1H, d, J=8.0Hz), 6.88(1H, d, J=8.0Hz),
6.91(1H, s), 7.15(1H, s), 7.33(1H, s), 8.56(1H, s)

実施例 7 5

4 - (3 , 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノキナゾリン



・ 分子式 ; $C_{16}H_{13}N_3O_2$

・ 収率 (%) ; 69

・ 融点 (°C) ; 197 ~ 198

・ Mass ; 280(M+H)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) ;

4.78(2H, d, J=5.2Hz), 5.85(1H, brs), 5.96(2H, s), 6.80(1H, d, J=8.0Hz),

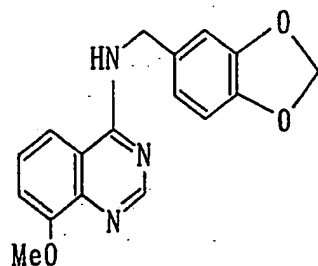
6.88(1H, d, J=8.0Hz), 6.91(1H, s), 7.46(1H, t, J=8.0Hz),

7.68(1H, d, J=8.0Hz), 7.75(1H, t, J=8.0Hz), 7.87(1H, d, J=8.0Hz),

8.71(1H, s)

実施例 7 6

4 - (3 , 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 8 - メトキシキナゾリン



・ 分子式 ; $C_{17}H_{15}N_3O_3$

・ 収率 (%) ; 76

・ 融点 (°C) ; 195 ~ 196

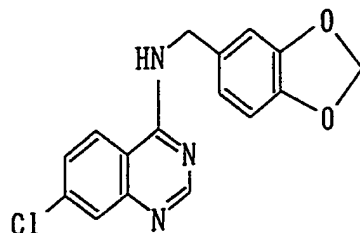
・ Mass ; 310(M+H)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) ;

4.03(3H, s), 4.78(2H, d, J=5.6Hz), 5.94(2H, s), 6.77(1H, d, J=8.0Hz),
6.89(1H, d, J=8.0Hz), 6.92(1H, s), 6.95(1H, brs), 7.12(1H, d, J=8.0Hz),
7.39(1H, t, J=8.0Hz), 7.48(1H, d, J=8.0Hz), 8.70(1H, s)

実施例 7 7

4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 7 - クロロキナゾリン



・ 分子式 ; C₂₁H₂₂N₂O₂Cl

・ 収率 (%) ; 62

・ 融点 (°C) ; 209 ~ 210

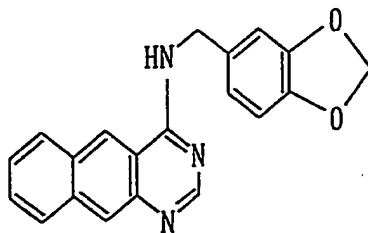
・ Mass ; 314(M+H)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) ;

4.77(2H, d, J=5.6Hz), 5.95(2H, s), 6.78(1H, d, J=8.0Hz),
6.88(1H, d, J=8.0Hz), 6.92(1H, s), 7.39(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz),
7.4(1H, brs), 7.83(1H, d, J=2.0Hz), 7.96(1H, d, J=8.8Hz), 8.63(1H, s)

実施例 7 8

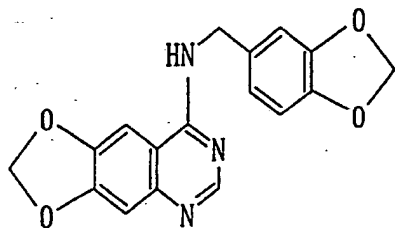
4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノベンゾ [g] キナゾリン



- ・分子式 ; $C_{20}H_{15}N_3O_2$ (329)
- ・収率 (%) ; 45
- ・融点 (°C) ; 265 (分解)
- ・Mass ; 330(M+1)⁺
- ・NMR δ (DMSO-d₆) ;
 - 4.92(2H, d, J=6.0Hz), 5.97(2H, s), 6.88(1H, d, J=8.0Hz),
 - 6.94(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 7.06(1H, d, J=1.6Hz), 7.68~7.81(2H, m),
 - 8.11(1H, d, J=8.4Hz), 8.21(1H, d, J=8.4Hz), 8.33(1H, s), 8.90(1H, s),
 - 9.36(1H, s), 11.09(1H, br)

実施例 7 9

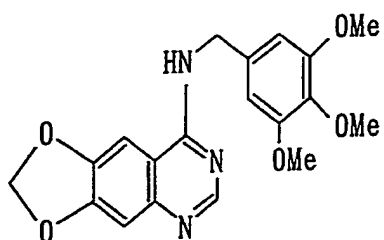
4 - (3 , 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 , 7 - メチレンジオキシ
キナゾリン



- ・分子式 ; $C_{17}H_{13}N_3O_4$ (323)
- ・収率 (%) ; 55
- ・融点 (°C) ; 229 ~ 231
- ・Mass ; 324(M+1)⁺
- ・NMR δ (DMSO-d₆) ;
 - 4.62(2H, d, J=5.6Hz), 5.94(2H, s), 6.16(2H, s), 6.79(1H, d, J=8.0Hz),
 - 6.82(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 6.89(1H, d, J=2.0Hz), 7.06(1H, s),
 - 7.68(1H, s), 8.26(1H, brt, J=5.6Hz), 8.28(1H, s)

実施例 8 0

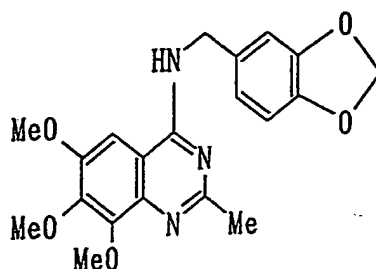
4 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシベンジル) アミノ - 6 , 7 - メチレンジオキシ
キナゾリン



- ・ 分子式 ; $C_{19}H_{19}N_3O_5$ (369)
- ・ 収率 (%) ; 59
- ・ 融点 ($^{\circ}C$) ; 240 ~ 241
- ・ Mass ; 370(M+1)⁺
- ・ NMR δ (DMSO- d_6) ;
 3.61(3H, s), 3.70(6H, s), 4.65(2H, d, J=6.0Hz), 6.16(2H, s),
 6.675(2H, s), 7.06(1H, s), 7.72(1H, s), 8.23(1H, brt, J=6.0Hz),
 8.30(1H, s)

実施例 8 1

2 - メチル - 4 - (3 , 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 , 7 , 8 -
トリメトキシキナゾリン



・分子式 ; $C_{20}H_{21}N_3O_5$

・収率 (%) ; 58

・融点 (°C) ; 190 ~ 191

・Mass ; 384(M+H)⁺

・NMR δ (CDCl₃) ;

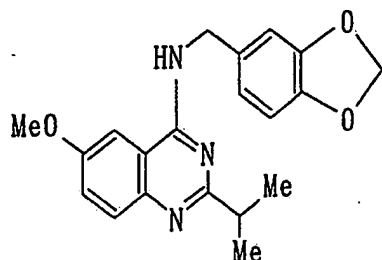
2.67(3H, s), 3.93(3H, s), 4.01(3H, s), 4.11(3H, s),

4.77(2H, d, J=5.2Hz), 5.96(2H, s), 6.70(1H, s), 6.79(1H, d, J=7.6Hz),

6.89(1H, d, J=7.6Hz), 6.93(1H, s)

実施例 8 2

2-イソプロピル-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-メ
トキシキナゾリン



・分子式 ; $C_{20}H_{21}N_3O_3$

・収率 (%) ; 84

・融点 (°C) ; 157 ~ 158

・Mass ; 352(M+1)⁺

・NMR δ (CDCl₃) ;

1.36(6H, d, J=6.8Hz), 3.15(1H, septet, J=6.8Hz), 3.88(3H, s),

4.81(2H, d, J=5.6Hz), 5.94(2H, s), 6.78(1H, d, J=8.0Hz),

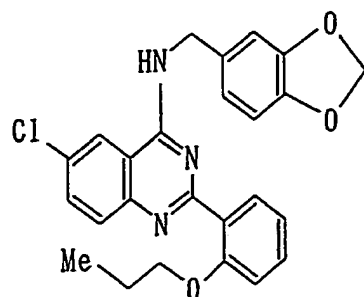
6.91(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 6.96(1H, d, J=2.0Hz),

6.99(1H, brd, J=2.4Hz), 7.32(1H, dd, J=9.2Hz, 2.4Hz),

7.79(1H, d, J=9.2Hz)

実施例 8 3

2 - (2 - プロポキシフェニル) - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル)
アミノ - 6 - クロロキナゾリン

・ 分子式 ; $C_{25}H_{22}N_2O_3Cl$

・ 収率 (%) ; 20

・ 融点 (°C) ; 208 ~ 209

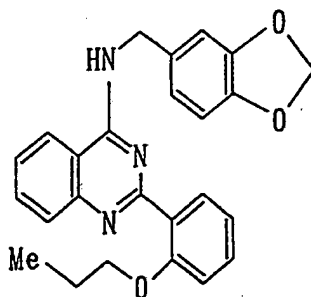
・ Mass ; 446(M+1)⁺・ NMR δ (CDCl₃) ;

0.97(3H, t, J=7.6Hz), 1.71~1.81(2H, m), 4.01(2H, t, J=6.4Hz),

4.81(2H, brs), 5.80(1H, br), 5.96(2H, s), 6.79~7.86(10H, m)

実施例 8 4

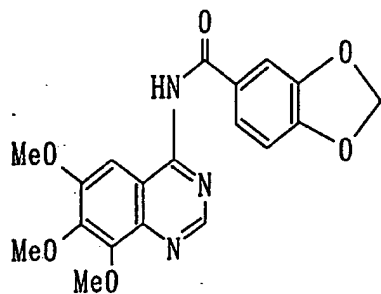
2 - (2 - プロポキシフェニル) - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル)
アミノキナゾリン



- ・分子式 ; $C_{25}H_{23}N_3O_3$ (413)
- ・収率 (%) ; 15
- ・融点 (°C) ; 130 ~ 131
- ・Mass ; 414(M+1)⁺
- ・NMR δ (CDCl₃) ;
 0.96(3H, t, J=7.2Hz), 1.71~1.77(2H, m), 4.00(2H, t, J=6.4Hz),
 4.83(2H, s), 5.95(2H, s), 6.77~7.93(12H, m)

実施例 8 5

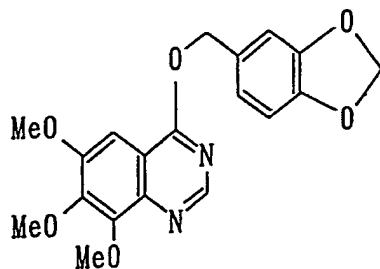
4 - (3 , 4 - メチレンジオキシベンズアミド) - 6 , 7 , 8 - トリメトキシキ
ナゾリン



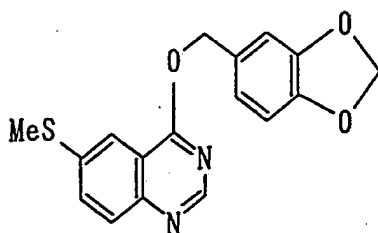
- ・分子式 ; $C_{19}H_{17}N_3O_6$
- ・収率 (%) ; 13
- ・融点 (°C) ; 190 ~ 192
- ・Mass ; 384(M+H)⁺
- ・NMR δ (CDCl₃) ;
 4.10(6H, s), 4.12(3H, s), 6.07(2H, s), 6.91(1H, d, J=8.0Hz),
 7.86(1H, s), 7.90(1H, s), 8.06(1H, d, J=8.0Hz), 8.18(1H, s)

実施例 8 6

4 - (3 , 4 - メチレンジオキシベンジル) オキシ - 6 , 7 , 8 - トリメトキシ

キナゾリン

- ・ 分子式 ; $C_{19}H_{18}N_2O_6$
- ・ 収率 (%) ; 49
- ・ 融点 (°C) ; 141 ~ 142
- ・ Mass ; 371(M+H)⁺
- ・ NMR δ (CDCl₃) ;
 3.97(3H, s), 4.05(3H, s), 4.13(3H, s), 5.53(2H, s), 5.99(2H, s),
 6.84(1H, d, J=8.0Hz), 7.00(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 7.02(1H, d, J=2.0Hz),
 7.20(1H, s), 8.74(1H, s)

実施例 874 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) オキシ - 6 - メチルチオキナゾリン

- ・ 分子式 ; $C_{17}H_{14}N_2O_3Cl$
- ・ 収率 (%) ; 69
- ・ 融点 (°C) ; 104 ~ 105

• Mass ; 327(M+H)⁺

• NMR δ (CDCl₃) ;

2.59(3H, s), 5.56(2H, s), 6.00(2H, s), 6.85(1H, d, J=8.0Hz),

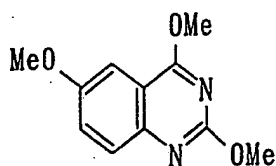
7.01(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 7.03(1H, d, J=1.6Hz),

7.72(1H, dd, J=8.8Hz, 1.6Hz), 7.88(1H, d, J=8.8Hz), 7.89(1H, d, J=1.6Hz),

8.78(1H, s)

実施例 8 8

2, 4, 6-トリメトキシキナゾリン



2, 4-ジクロロ-6-メトキシキナゾリン 5.0 g (0.022モル) をメタノール 150 ml に懸濁させ、水素化ナトリウム 3.5 g を徐々に加えた後、加熱還流する。数時間後、反応液を減圧濃縮し、水を加えて析出晶を濾取し、水で洗い風乾して、標題化合物の粗黄色晶 4.8 g を得た。

• 融点 (°C) ; 143 ~ 144

• Mass ; 221(M+1)⁺

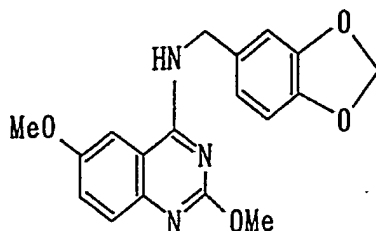
• NMR δ (CDCl₃) ;

3.90(3H, s), 4.08(3H, s), 4.18(3H, s), 7.36(1H, d, J=2.8Hz),

7.39(1H, dd, J=8.8Hz, 2.8Hz), 7.67(1H, d, J=2.8Hz)

実施例 8 9

2, 6-ジメトキシ-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノキナゾリン



実施例 88 で得られた 2, 4, 6-トリメトキシキナゾリン 2.00 g (8.26 ミリモル) のジメチルスルホキシド (15 ml) 溶液にピペロニルアミン 3.75 g (24.8 ミリモル) を加え、150 ~ 160 °C で加熱攪拌する。1 時間後、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-*n*-ヘキサン) により精製し、酢酸エチル-*n*-ヘキサンより再結晶して、標題化合物の淡黄色晶 0.50 g を得た。

・分子式 ; $C_{18}H_{17}N_3O_4$

・収率 (%) ; 18

・融点 (°C) ; 166 ~ 167

・Mass ; 340(M+1)⁺

・NMR δ (CDCl₃) ;

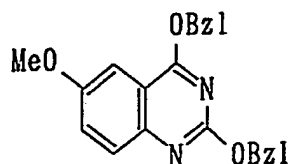
3.89(3H, s), 4.03(3H, s), 4.77(2H, d, J=5.2Hz), 5.94(2H, s),

6.76(1H, d, J=8.0Hz), 6.89(1H, dd, J=8.0Hz, 1.2Hz), 6.93(1H, d, J=1.2Hz),

7.29(1H, dd, J=8.8Hz, 2.8Hz), 7.32(1H, brs), 7.59(1H, d, J=8.8Hz)

実施例 90

2, 4-ビスベンジルオキシ-6-メトキシキナゾリン



ベンジルアルコール 3 ml をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解させ、水素化ナトリ

ウム 1.0 g を加えて30分間40～50℃にて攪拌した後、2, 4-ジクロロ-6-メトキシキナゾリン2.50 g (0.0109モル) を加え、数時間加熱還流する。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾過、減圧下溶媒を留去し、得られる結晶をクロロホルム-n-ヘキサンより再結晶して、標題化合物の黄色晶3.84 g を得た。

・収率 (%) ; 95

・融点 (°C) ; 144 ~145

・Mass ; 373(M+1)⁺

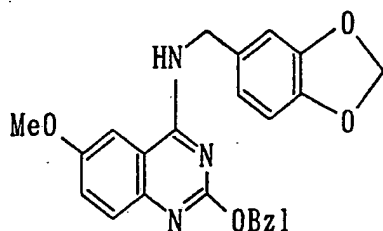
・NMR δ (CDCl₃) ;

3.87(3H, s), 5.53(2H, s), 5.62(2H, s), 7.31～7.55(12H, m),

7.70(1H, d, J=8.8Hz)

実施例 9 1

2-ベンジルオキシ-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ-6-メトキシキナゾリン



実施例 9 0 で得られた 2, 4-ビスベンジルオキシ-6-メトキシキナゾリン 1.00 g (2.69ミリモル) のジメチルスルホキシド (10ml) 溶液にピペロニルアミン 1.25 g (8.27ミリモル) を加え、160～180℃で攪拌する。1時間後、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-n-ヘキサン) により精製し、酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶して、標題化合物の無色針状晶0.20 g を得た。

・ 分子式 ; $C_{24}H_{21}N_3O_4$

・ 収率 (%) ; 18

・ 融点 (°C) ; 163 ~ 164

・ Mass ; 416(M+H)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) ;

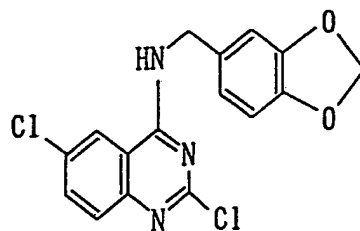
3.86(3H, s), 4.75(2H, d, J=5.2Hz), 5.49(2H, s), 5.68(1H, brs),

5.96(2H, s), 6.79(1H, d, J=8.0Hz), 6.84~6.87(3H, m),

7.28~7.36(4H, m), 7.51~7.53(2H, m), 7.63(1H, d, J=9.2Hz)

実施例 9 2

2, 6-ジクロロ-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノキナゾリン
ン



2, 4, 6-トリクロロキナゾリン 3.6g、ピペロニルアミン 2.4g、トリエチルアミン 1.6g 及びイソプロピルアルコール 50ml の混合物を 1.5 時間加熱還流した。熱時、沈殿物を濾取して、標題化合物を 5.2g 得た。

・ 分子式 ; $C_{16}H_{11}N_3O_2Cl_2$

・ 収率 (%) ; 98

・ 融点 (°C) ; 215

・ Mass ; 349 (M+1)⁺

・ NMR δ (DMSO-d₆) ;

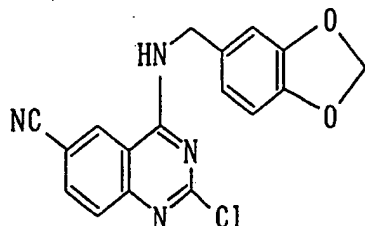
4.61(2H, s), 5.97(2H, s), 6.85(2H, s), 6.95(1H, s),

7.63(1H, d, J=8.8Hz), 7.80(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz),

8.45(1H, d, J=2.4Hz), 9.24(1H, br)

実施例 9 3

2-クロロ-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-シアノキノザリン



2, 4-ジクロロ-6-シアノキノザリン 2 g にイソプロピルアルコール 35ml、トリエチルアミン 900mg 及びピペロニルアミン 1.35 g を加え、1.5時間加熱還流した。熱時、反応混合物中の沈殿物を濾取して、標題化合物を 2.4 g 得た。

・分子式 ; $C_{17}H_{11}N_4O_2Cl$

・収率 (%) ; 79

・融点 (°C) ; 234 ~ 236 (分解)

・Mass ; 339 (M+1)⁺

・NMR δ (DMSO- d_6) ;

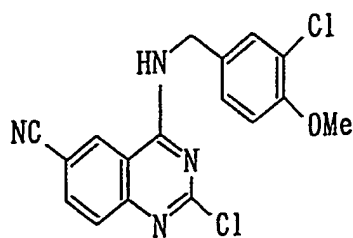
4.63(2H, d, J=5.6Hz), 5.97(2H, s), 6.86(2H, s), 6.97(1H, s),

7.72(1H, d, J=8.4Hz), 8.10(1H, dd, J=8.4Hz, 1.8Hz),

8.90(1H, d, J=1.8Hz), 9.50(1H, br)

実施例 9 4

2-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノキノザリン



2, 4-ジクロロ-6-シアノキノゾリン 4 g に 3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン 3.9 g、トリエチルアミン 3.97 g、2-プロパノール 200 ml を加え 30 分間還流した。反応混合物を室温まで冷し、析出した結晶を濾取し、水、クロロホルムで順次洗浄し、標題化合物を 5.563 g 得た。

・分子式 ; $C_{17}H_{12}N_4OCl_2$

・収率 (%) ; 87

・融点 (°C) ; 264 ~ 266

・Mass m/e ; 359(M+1)

・NMR δ (CDCl₃) ;

3.90(3H, s), 4.73(2H, d, J=5.2Hz), 6.92(1H, d, J=8.4Hz),

7.33(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz), 7.45(1H, d, J=2.0Hz), 7.74(1H, d, J=8.4Hz),

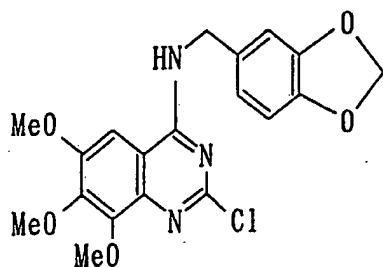
7.83(1H, dd, J=8.4Hz, 1.6Hz), 8.78(1H, d, J=1.6Hz), 8.85(1H, brs)

実施例 95 ~ 105

実施例 88 ~ 94 の方法に準じて次の化合物を合成した。

実施例 95

2-クロロ-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6, 7, 8-トリメトキシキノゾリン



・ 分子式 ; $C_{19}H_{18}N_3O_5Cl$

・ 収率 (%) ; 50

・ 融点 (°C) ; 193 ~ 194

・ Mass ; 404(M+H)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) ;

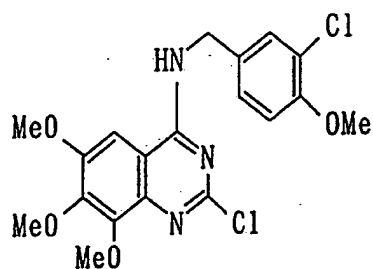
3.94(3H, s), 4.03(3H, s), 4.10(3H, s), 4.75(2H, d, J=5.2Hz),

5.65(1H, brs), 5.98(2H, s), 6.59(1H, s), 6.81(1H, d, J=8.0Hz),

6.89(1H, d, J=8.0Hz), 6.91(1H, s)

実施例 9 6

2-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6, 7, 8-トリメトキシキナゾリン



・ 分子式 ; $C_{19}H_{18}Cl_2N_3O_4$

・ 収率 (%) ; 45

・ 融点 (°C) ; 199 ~ 200

・ Mass ; 424(M+1)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) ;

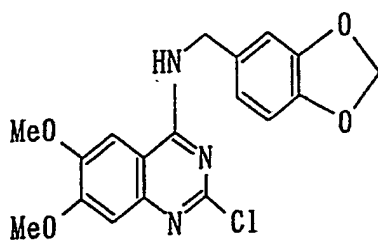
3.89(3H, s), 3.95(3H, s), 4.02(3H, s), 4.08(3H, s),

4.76(2H, d, J=5.6Hz), 6.39(1H, brs), 6.83(1H, s), 6.89(1H, d, J=8.3Hz),

7.31(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz), 7.40(1H, d, J=2.0Hz)

実施例 9 7

2-クロロ-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6, 7-ジメ
トキシキナゾリン



・ 分子式 ; C₁₈H₁₆N₂O₄Cl

・ 収率 (%) ; 97

・ 融点 (°C) ; 177 ~ 178

・ Mass ; 374(M+H)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) ;

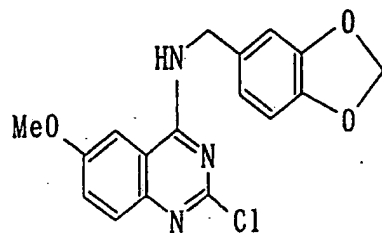
3.95(3H, s), 3.97(3H, s), 4.75(2H, d, J=5.2Hz), 5.74(1H, brt, J=5.2Hz),

5.97(2H, s), 6.80(1H, d, J=8.0Hz), 6.81(1H, s),

6.88(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 6.91(1H, d, J=2.0Hz), 7.14(1H, s)

実施例 9 8

2-クロロ-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-メトキシ
キナゾリン



・分子式 ; $C_{17}H_{14}N_2O_3Cl$

・収率 (%) ; 80

・融点 (°C) ; 202 ~ 203

・Mass ; 344(M+1)⁺

・NMR δ (CDCl₃) ;

3.91(3H, s), 4.77(2H, d, J=5.6Hz), 5.94(2H, s), 6.76(1H, d, J=8.0Hz),

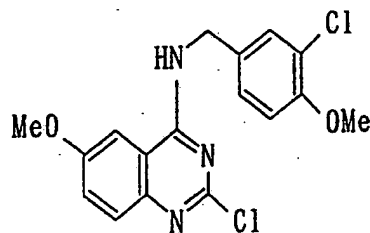
6.91(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 6.95(1H, d, J=1.6Hz),

7.35(1H, dd, J=9.2Hz, 2.8Hz), 7.46(1H, brd, J=2.8Hz),

7.69(1H, d, J=9.2Hz), 7.90(1H, brs)

実施例 9 9

2-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-メトキシ
キナゾリン



・分子式 ; $C_{17}H_{13}N_2O_2Cl_2$

・収率 (%) ; 88

・融点 (°C) ; 171 ~ 172

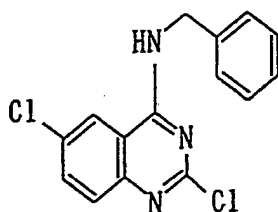
・ Mass ; 364(M+1)⁺

・ NMR δ (DMSO) ;

3.83(3H, s), 3.88(3H, s), 4.68(2H, d, J=5.6Hz), 7.13(1H, d, J=8.8Hz),
7.33(1H, dd, J=2.4Hz, 8.8Hz), 7.44(1H, dd, J=2.8Hz, 9.2Hz),
7.46(1H, d, J=2.4Hz), 7.58(1H, d, J=9.2Hz), 7.72(1H, d, J=2.8Hz),
9.05(1H, t, J=5.6Hz)

実施例 100

2, 6-ジクロロ-4-ベンジルアミノキナゾリン



・ 分子式 ; C₁₅H₁₁N₃Cl₂

・ 収率 (%) ; 77

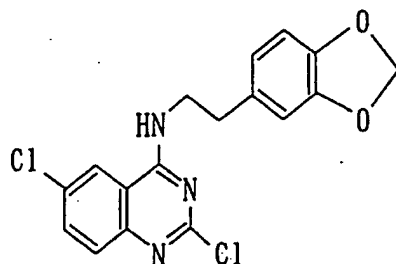
・ 融点 (°C) ; 227 ~ 228

・ NMR δ (CDCl₃) ;

4.85(2H, d, J=5.2Hz), 5.97(1H, brs), 7.33~7.43(5H, m),
7.62(1H, d, J=2.0Hz), 7.68(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz),
7.74(1H, d, J=8.8Hz)

実施例 101

2, 6-ジクロロ-4-{2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)エチル}
アミノキナゾリン



・ 分子式 ; $C_{17}H_{13}N_3O_2Cl_2$

・ 収率 (%) ; 71

・ 融点 (°C) ; 228 ~ 229

・ NMR δ (DMSO- d_6) ;

2.88(2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.68(2H, m), 5.96(2H, s),

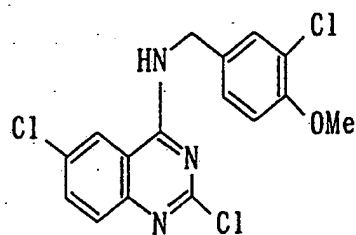
6.70(1H, dd, $J=8.0$ Hz, 1.6Hz), 6.81(1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.87(1H, d, $J=1.6$ Hz),

7.63(1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.80(1H, dd, $J=8.8$ Hz, 2.0Hz), 8.40(1H, d, $J=2.0$ Hz),

8.86(1H, d, $J=5.2$ Hz)

実施例 102

2, 6-ジクロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノキナゾリン



・ 分子式 ; $C_{16}H_{12}N_3OCl_3$

・ 収率 (%) ; 93

・ 融点 (°C) ; 207 ~ 208

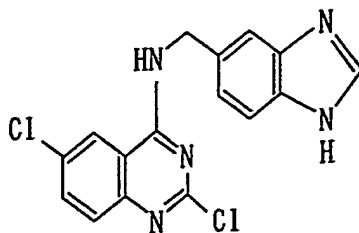
・ Mass m/e ; 368(M+1)

・ NMR δ (CDCl₃) ;

3.90(3H, s), 4.73(2H, d, J=5.6Hz), 6.91(1H, d, J=8.4Hz),
 7.32(1H, d, J=8.4Hz, 2.0Hz), 7.45(1H, d, J=2.0Hz),
 7.62(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 7.66(1H, d, J=8.8Hz),
 8.07(1H, brs), 8.16(1H, d, J=2.0Hz)

実施例 103

2, 6-ジクロロ-4-(ベンズイミダゾール-5-イル)メチルアミノキナゾ
リン



・ 分子式 : C₁₆H₁₁N₅Cl₂ (344.205)

・ 収率 (%) : 81

・ 融点 (°C) : > 290

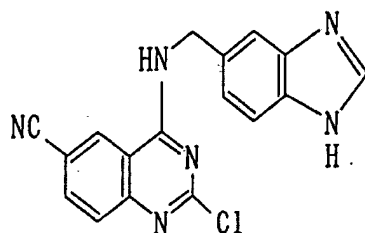
・ Mass : 344(M+1)⁺

・ NMR δ (DMSO) ;

4.85(2H, d, J=6.0Hz), 7.25(1H, dd, J=1.6Hz, 6.4Hz),
 7.57(1H, d, J=6.4Hz), 7.60(1H, s), 7.66(1H, d, J=8.8Hz),
 7.83(1H, dd, J=2.0Hz, 8.8Hz), 8.21(1H, s), 8.44(1H, brs),
 8.52(1H, d, J=2.0Hz), 9.37(1H, t, J=6.0Hz)

実施例 104

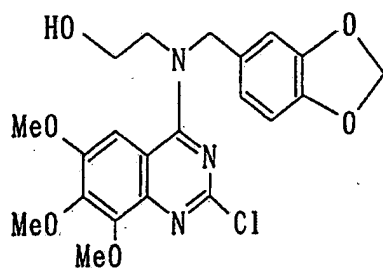
2-クロロ-4-(ベンズイミダゾール-5-イル)メチルアミノ-6-シアノ
キナゾリン



- ・ 分子式 ; $C_{17}H_{11}N_6Cl$ (334.5)
- ・ 収率 (%) ; 58
- ・ 融点 ($^{\circ}C$) ; > 290
- ・ Mass ; 335 (M+1)⁺
- ・ NMR δ (DMSO- d_6)
 4.81(2H, s), 7.21~7.68(3H, m), 7.73(1H, d, J=8.8Hz),
 8.10(1H, d, J=8.8Hz), 8.17(1H, s), 8.91(1H, s), 9.55(1H, br)

実施例 105

2-クロロ-4-〔N-(2-ヒドロキシエチル)-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ〕-6,7,8-トリメトキシキノザリン

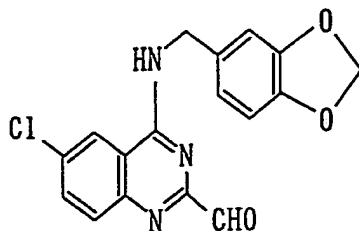


- ・ 分子式 ; $C_{21}H_{22}N_3O_6Cl$
- ・ 収率 (%) ; 55
- ・ Mass ; 448(M+H)⁺
- ・ NMR δ (CDCl₃) ;

3.38(3H, s), 3.88(2H, t, J=4.4Hz), 4.01(2H, t, J=4.4Hz), 4.03(3H, s),
4.07(3H, s), 4.92(2H, s), 6.01(2H, s), 6.88~6.91(3H, m), 7.00(1H, s)

実施例 106

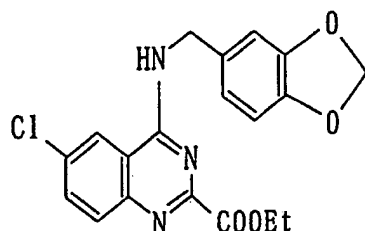
2-ホルミル-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロ キナゾリン



2-エトキシカルボニル-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン0.50g (0.0013モル)を塩化メチレン20ml、テトラヒドロフラン20mlの混合溶媒に溶解させ、-78℃攪拌下、水素化ジイソブチルアルミニウムの1.0Mトルエン溶液を2.6ml滴下する。数時間-78℃にて攪拌後、反応液にメタノール20mlを加え、減圧下溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した後、酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶し、標題化合物の淡黄色晶0.23gを得た。

- ・収率(%) ; 52
- ・融点(℃) ; 200 ~ 202 (分解)
- ・Mass ; 342(M+1)⁺
- ・NMR δ (CDCl₃) ;

4.86(2H, d, J=5.2Hz), 5.98(2H, s), 6.81(1H, d, J=7.6Hz),
6.90(1H, d, J=7.6Hz), 6.92(1H, s), 7.72(1H, d, J=2.0Hz),
7.77(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 8.01(1H, d, J=8.8Hz), 10.05(1H, s)

実施例 1 0 72-エトキシカルボニル-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-
6-クロロキナゾリン

2-エトキシカルボニル-4,6-ジクロロキナゾリン2.72g (0.0100モル)、
 ピペロニルアミン1.75g (0.0116モル)、炭酸ナトリウム1.60g (0.0151モル)
 をイソプロピルアルコール 100mlにて混合し、一昼夜加熱還流する。溶媒を減圧
 下留去し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した
 後、クロロホルム-n-ヘキサンより再結晶し、標題化合物の無色針状晶3.56g
 を得た。

・分子式 ; $C_{19}H_{16}N_2O_4Cl$

・収率 (%) ; 92

・融点 (°C) ; 212 ~ 213

・Mass ; 386(M+H)⁺

・NMR δ (CDCl₃) ;

1.49(3H, t, J=7.2Hz), 1.54(2H, q, J=7.2Hz), 4.83(2H, d, J=5.6Hz),

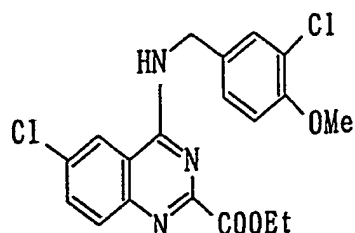
5.96(1H, brs), 5.97(2H, s), 6.80(1H, d, J=8.0Hz),

6.91(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 6.97(1H, d, J=1.6Hz), 7.70(1H, d, J=2.0Hz),

7.72(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 8.00(1H, d, J=8.8Hz)

実施例 1 0 8 ~ 1 1 1

実施例 1 0 6 又は実施例 1 0 7 の方法に準じて以下の化合物を得た。

実施例 1082-エトキシカルボニル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-
6-クロロキナゾリン

・分子式 ; $C_{19}H_{17}N_3O_3Cl_2$

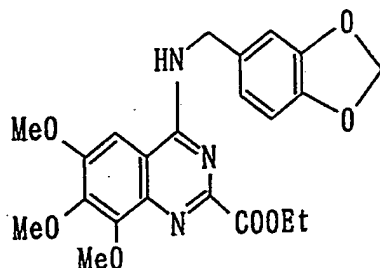
・収率 (%) ; 88

・融点 (°C) ; 185 ~ 186

・Mass ; 406(M+1)⁺

・NMR δ (CDCl₃) ;

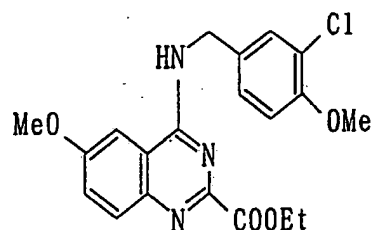
1.49(3H, t, J=7.2Hz), 3.90(3H, s), 4.54(2H, q, J=7.2Hz),
4.84(2H, d, J=5.2Hz), 6.09(1H, brs), 6.90(1H, d, J=8.4Hz),
7.33(1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 7.48(1H, d, J=2.4Hz),
7.72(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.74(1H, d, J=2.4Hz),
7.99(1H, d, J=8.8Hz)

実施例 1092-エトキシカルボニル-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-
6,7,8-トリメトキシキナゾリン

- ・分子式 ; $C_{22}H_{23}N_3O_7$
- ・収率 (%) ; 定量的
- ・融点 (°C) ; 163 ~ 165 (分解)
- ・Mass ; 442(M+1)⁺
- ・NMR δ (CDCl₃) ;
 - 1.45(3H, t, J=7.2Hz), 3.94(3H, s), 4.02(3H, s), 4.18(3H, s),
 - 4.46(2H, q, J=7.2Hz), 4.80(2H, d, J=5.2Hz), 5.89(1H, brt, J=5.2Hz),
 - 5.94(2H, s), 6.74(1H, d, J=7.6Hz), 6.76(1H, s),
 - 6.86(1H, dd, J=7.6Hz, 1.6Hz), 6.94(1H, d, J=1.6Hz)

実施例 110

2-エトキシカルボニル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-
6-メトキシキナゾリン

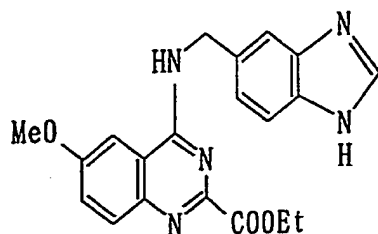


- ・分子式 ; $C_{20}H_{20}N_2O_4Cl$
- ・収率 (%) ; 73
- ・融点 (°C) ; 192 ~ 193
- ・Mass ; 402(M+1)⁺
- ・NMR δ (CDCl₃) ;
 - 1.49(3H, t, J=7.2Hz), 3.90(3H, s), 3.91(3H, s), 4.53(2H, q, J=7.2Hz),
 - 4.86(2H, d, J=5.6Hz), 5.90(1H, brt, J=5.6Hz), 6.90(1H, d, J=8.4Hz),
 - 6.96(1H, d, J=2.4Hz), 7.36(1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz),

7.44(1H, dd, J=9.2Hz, 2.4Hz), 7.49(1H, d, J=2.4Hz), 8.00(1H, d, J=9.2Hz)

実施例 1 1 1

2-エトキシカルボニル-4-(ベンズイミダゾール-5-イルメチル)アミノ
-6-メトキシキナゾリン



・分子式 : $C_{20}H_{19}N_5O_3$

・収率(%) : 48

・融点(°C) : 244 ~ 245 (分解)

・Mass : 378(M+1)⁺

・NMR δ (DMSO- d_6) :

1.35(3H, t, J=7.2Hz), 3.90(3H, s), 4.33(2H, q, J=7.2Hz),

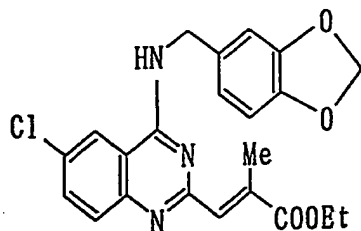
4.94(2H, d, J=6.0Hz), 7.31(1H, d, J=8.0Hz), 7.47(1H, dd, J=8.8Hz, 2.8Hz),

7.53(1H, d, J=8.0Hz), 7.65(1H, brs), 7.77(1H, d, J=8.8Hz), 7.78(1H, s),

8.17(1H, s), 8.89(1H, brt, J=6.0Hz)

実施例 1 1 2

(E)-2-(2-エトキシカルボニル-1-プロペニル)-4-(3,4-メ
チレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン



2-ホルミル-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン4.00g (0.0117モル) のテトラヒドロフラン 250ml 溶液に、水素化ナトリウム0.52g (0.013モル) を加え、氷冷攪拌下、トリエチル 2-ホスホノプロピオネート 2.8ml (0.013モル) を滴下する。しばらく氷冷攪拌を続けた後、室温まで昇温し、さらに1時間攪拌した。8M塩酸-エタノール 1.5mlを加え、少量のシリカゲルを通した後、減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ- (酢酸エチル-n-ヘキサン) により精製し、クロロホルム-n-ヘキサンより再結晶して、標題化合物2.00gを得た。

・分子式 ; $C_{22}H_{20}N_3O_4Cl$

・収率 (%) ; 40

・融点 (°C) ; 179 ~ 180 (分解)

・Mass ; 426(M+1)⁺

・NMR δ (CDCl₃) ;

1.35(3H, t, J=7.2Hz), 2.50(3H, d, J=1.6Hz), 4.29(2H, q, J=7.2Hz),

4.78(2H, d, J=5.2Hz), 5.77(1H, brt, J=5.2Hz), 5.97(2H, s),

6.81(1H, d, J=8.0Hz), 6.87(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 6.89(1H, d, J=1.6Hz),

7.62(1H, q, J=1.6Hz), 7.64(1H, d, J=2.0Hz), 7.68(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz),

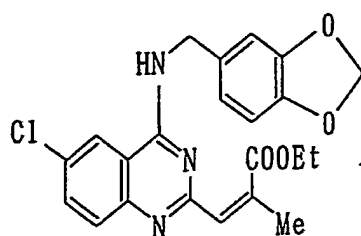
7.81(1H, d, J=8.8Hz)

実施例 113 ~ 119

実施例 112 の方法に準じて以下の化合物を得た。

実施例 113

(Z)-2-(2-エトキシカルボニル-1-プロペニル)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン

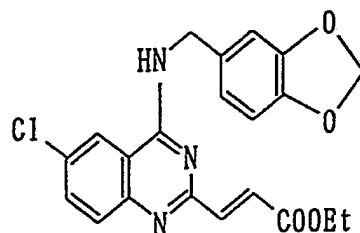


- ・ 分子式 ; $C_{22}H_{20}N_3O_4Cl$
- ・ 収率 (%) ; 13
- ・ 収量 (g) ; 0.64
- ・ 融点 (°C) ; 162 ~ 164 (分解)
- ・ Mass ; 426(M+1)⁺
- ・ NMR δ (CDCl₃) ;

1.20(3H, t, J=7.2Hz), 2.17(3H, d, J=1.6Hz), 4.21(2H, q, J=7.2Hz),
 4.70(2H, d, J=4.8Hz), 5.64(1H, brs), 5.97(2H, s), 6.53(1H, q, J=1.6Hz),
 6.81(1H, d, J=7.6Hz), 6.85(1H, dd, J=7.6Hz, 1.6Hz), 6.87(1H, d, J=1.6Hz),
 7.58(1H, d, J=2.4Hz), 7.62(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.71(1H, d, J=8.8Hz)

実施例 1 1 4

(E) - 2 - (2 - エトキシカルボニルビニル) - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン



- ・ 分子式 ; $C_{22}H_{20}N_3O_4Cl$
- ・ 収率 (%) ; 67

・融点 (°C) ; 195 ~196

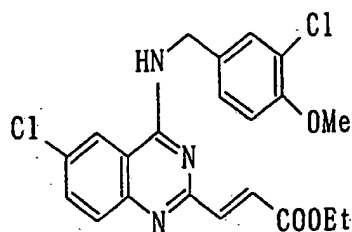
・Mass ; 412(M+1)⁺

・NMR δ (CDCl₃) ;

1.35(3H, t, J=7.2Hz), 4.29(2H, q, J=7.2Hz), 4.80(2H, d, J=5.2Hz),
5.77(1H, brs), 5.97(2H, s), 6.81(1H, d, J=7.6Hz), 6.89(1H, d, J=7.6Hz),
6.90(1H, s), 7.21(1H, d, J=15.6Hz), 7.64(1H, d, J=2.0Hz),
7.66(1H, d, J=15.6Hz), 7.68(1H, dd, J=9.2Hz, 2.0Hz), 7.82(1H, d, J=9.2Hz)

実施例 115

(E) - 2 - (2-エトキシカルボニルビニル) - 4 - (3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ-6-クロロキナゾリン



・分子式 ; C₂₁H₁₉N₃O₃Cl₂

・収率 (%) ; 74

・融点 (°C) ; 211 ~212

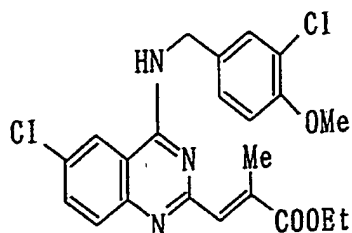
・Mass ; 432(M+1)⁺

・NMR δ (CDCl₃) ;

1.35(3H, t, J=7.2Hz), 3.89(3H, s), 4.28(2H, q, J=7.2Hz),
4.79(2H, d, J=5.6Hz), 6.91(1H, d, J=8.4Hz), 7.16(1H, d, J=15.6Hz),
7.33(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz), 7.46(1H, d, J=2.0Hz),
7.62(1H, d, J=15.6Hz), 7.64(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz),
7.75(1H, d, J=8.8Hz), 7.77(1H, brs), 8.16(1H, d, J=2.4Hz)

実施例 1 1 6

(E) - 2 - (2 - エトキシカルボニル - 1 - プロペニル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - メトキシベンジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン



・分子式 ; $C_{22}H_{21}N_3O_3Cl_2$

・収率 (%) ; 54

・融点 (°C) ; 154 ~ 155

・Mass ; 446(M+1)⁺

・NMR δ (CDCl₃) ;

1.35(3H, t, J=7.2Hz), 2.48(3H, d, J=1.6Hz), 3.91(3H, s),

4.29(2H, q, J=7.2Hz), 4.80(2H, d, J=5.2Hz), 5.82(1H, brt, J=5.2Hz),

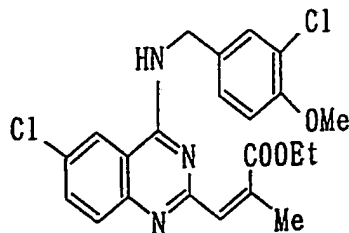
6.92(1H, d, J=8.8Hz), 7.27(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz),

7.42(1H, d, J=2.0Hz), 7.62(1H, q, J=1.6Hz), 7.67(1H, d, J=2.4Hz),

7.69(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.82(1H, d, J=8.8Hz)

実施例 1 1 7

(Z) - 2 - (2 - エトキシカルボニル - 1 - プロペニル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - メトキシベンジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン



・分子式 ; $C_{22}H_{21}N_3O_3Cl_2$

・収率 (%) ; 11

・融点 (°C) ; 141 ~ 142

・Mass ; 446(M+1)⁺

・NMR δ (CDCl₃) ;

1. 19(3H, t, J=7.2Hz), 2. 17(3H, d, J=1.6Hz), 3. 91(3H, s),

4. 19(2H, q, J=7.2Hz), 4. 73(2H, d, J=5.2Hz), 5. 69(1H, brt, J=5.2Hz),

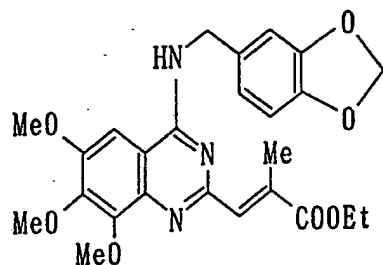
6. 53(1H, q, J=1.6Hz), 6. 92(1H, d, J=8.4Hz), 7. 26(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz),

7. 40(1H, d, J=2.0Hz), 7. 60(1H, d, J=2.0Hz), 7. 63(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz),

7. 71(1H, d, J=8.8Hz)

実施例 1 1 8

(E) - 2 - (2 - エトキシカルボニル - 1 - プロペニル) - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6, 7, 8 - トリメトキシキノリン



・分子式 ; $C_{26}H_{27}N_3O_7$

・収率 (%) ; 51

・融点 (°C) ; 175 ~ 176

・Mass ; 482(M+1)⁺

・NMR δ (CDCl₃) ;

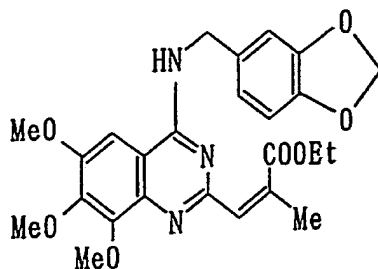
1. 35(3H, t, J=7.2Hz), 2. 52(3H, d, J=1.6Hz), 3. 95(3H, s), 4. 04(3H, s),

4. 14(3H, s), 4. 28(2H, q, J=7.2Hz), 4. 80(2H, d, J=5.2Hz),

5.60(1H, brt, J=5.2Hz), 5.96(2H, s), 6.67(1H, s), 6.80(1H, d, J=8.0Hz),
6.87(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 6.90(1H, d, J=1.6Hz), 7.69(1H, q, J=1.6Hz)

実施例 1 1 9

(Z) - 2 - (2 - エトキシカルボニル - 1 - プロペニル) - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6, 7, 8 - トリメトキシキノザリン



・分子式 ; $C_{25}H_{27}N_3O_7$

・収率 (%) ; 11

・融点 (°C) ; 157 ~ 158 (分解)

・Mass ; 482(M+1)⁺

・NMR δ (CDCl₃) ;

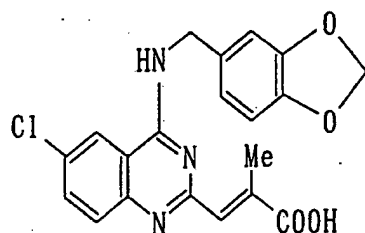
1.19(3H, t, J=7.2Hz), 2.16(3H, s), 3.92(3H, s), 4.02(3H, s),

4.09(3H, s), 4.21(2H, q, J=7.2Hz), 4.72(2H, d, J=5.2Hz), 5.43(1H, brs),

5.96(2H, s), 6.59~6.61(2H, m), 6.80(1H, d, J=8.0Hz), 6.86~6.89(2H, m)

実施例 1 2 0

(E) - 2 - (2 - カルボキシ - 1 - プロペニル) - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - クロロキノザリン



(E) - 2 - (2 - エトキシカルボニルプロペニル) - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン 1.00 g (0.0023モル) をテトラヒドロフラン 5 ml、エタノール 20 ml に溶解させ、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 20 ml を加えて数時間室温撹拌した。1 N 塩酸 20 ml にて中和し、減圧下濃縮して析出する結晶を濾取し、水で洗って風乾し、標題化合物 0.85 g を得た。

- 分子式 $C_{20}H_{16}N_3O_4Cl$

- 収率 (%) ; 91

- 融点 (°C) : 145 ~ 146

- M a s s : 398(M+1)⁺

- NMR δ (DMSO- d_6) ;

2. 36(3H, d, J=1. 6Hz), 4. 70(2H, d, J=5. 6Hz), 5. 97(2H, s), 6. 85(2H, s),

6.95(1H, s), 7.34(1H, q, $J=1.6\text{ Hz}$), 7.72(1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),

7.79(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 8.46(1H, d, J=2.0Hz),

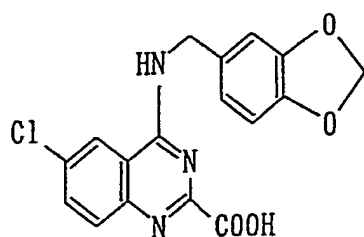
8. 86(1H, br t, J=5. 6Hz).

实施例 1 2 1 ~ 1 2 8

実施例 120 の方法に準じて以下の化合物を得た。

实施例 1 2 1

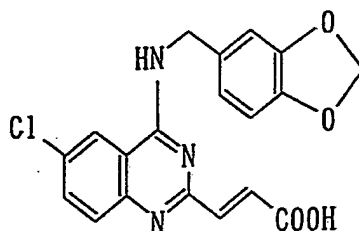
2-カルボキシ-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロ
ロキナゾリン



- ・ 分子式 ; $C_{17}H_{12}N_3O_4Cl$
- ・ 収率 (%) ; 定量的
- ・ 融点 (°C) ; 240 (分解)
- ・ Mass ; $402(M-1+2Na)^+$
- ・ NMR δ (DMSO- d_6) ;
 4.71(2H, d, $J=5.6$ Hz), 5.96(2H, s), 6.83(1H, d, $J=8.0$ Hz),
 6.89(1H, dd, $J=8.0$ Hz, 1.2Hz), 7.06(1H, d, $J=1.2$ Hz),
 7.75(1H, dd, $J=8.8$ Hz, 2.4Hz), 7.90(1H, d, $J=8.8$ Hz),
 8.48(1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.82(1H, brt, $J=5.6$ Hz)

実施例 1 2 2

(E) - 2 - (2 - カルボキシビニル) - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベン
 ジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン



- ・ 分子式 ; $C_{19}H_{14}N_3O_4Cl$
- ・ 収率 (%) ; 43
- ・ 融点 (°C) ; 114 ~ 115

• Mass ; 428(M-1+2Na)⁺

• NMR δ (DMSO-d₆) ;

4.71(2H, d, J=5.6Hz), 5.96(2H, s), 6.84(1H, d, J=8.0Hz),

6.90(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 6.99(1H, d, J=1.6Hz),

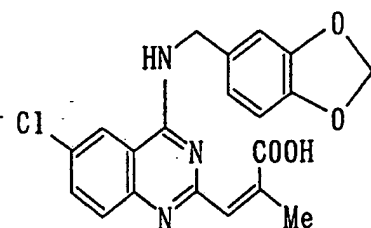
7.02(1H, d, J=15.6Hz), 7.23(1H, d, J=15.6Hz), 7.73(1H, d, J=9.2Hz),

7.78(1H, dd, J=9.2Hz, 2.0Hz), 8.44(1H, d, J=2.0Hz),

8.89(1H, brt, J=5.6Hz)

実施例 1 2 3

(Z) - 2 - (2 - カルボキシ - 1 - プロペニル) - 4 - (3, 4 - メチレンジ
オキシベンジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン



• 分子式 ; C₂₀H₁₆N₂O₄Cl

• 収率 (%) ; 定量的

• 融点 (°C) ; 195 ~ 196 (分解)

• Mass ; 398(M+1)⁺

• NMR δ (DMSO-d₆) ;

2.10(3H, d, J=1.6Hz), 4.70(2H, d, J=5.6Hz), 5.97(2H, s),

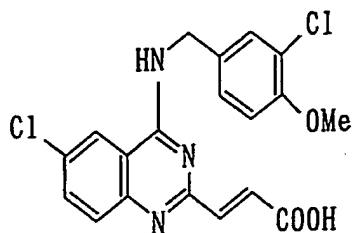
6.56(1H, d, J=1.6Hz), 6.86(1H, d, J=8.0Hz), 6.91(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz),

7.00(1H, d, J=1.6Hz), 7.65(1H, d, J=9.2Hz), 7.81(1H, dd, J=9.2Hz, 2.4Hz),

8.46(1H, d, J=2.4Hz), 8.96(1H, brt, J=5.6Hz)

実施例 1 2 4

(E) - 2 - (2 - カルボキシビニル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - メトキシベン
ジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン



・分子式 ; $C_{19}H_{15}N_3O_3Cl_2$

・収率 (%) ; 定量的

・融点 (°C) ; 109 ~ 110

・Mass ; $448(M-1+2Na)^+$

・NMR δ (DMSO- d_6) ;

3.81(3H, s), 4.73(2H, d, J=5.6Hz), 6.95(1H, d, J=15.6Hz),

7.05(1H, d, J=15.6Hz), 7.08(1H, d, J=8.4Hz),

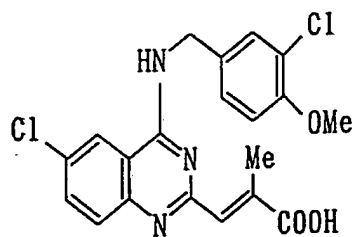
7.37(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz), 7.48(1H, d, J=2.0Hz),

7.68(1H, d, J=8.8Hz), 7.73(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz),

8.42(1H, d, J=2.0Hz), 8.91(1H, brt, J=5.6Hz)

実施例 125

(E) - 2 - (2 - カルボキシ - 1 - プロベニル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - メ
トキシベンジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン



・分子式 ; $C_{20}H_{17}N_3O_3Cl_2$

・収率 (%) ; 定量的

・融点 (°C) ; 151 ~ 152

・Mass ; 462(M-1+2Na)⁺

・NMR δ (DMSO- d_6) ;

2.33(3H, d, J=1.2Hz), 3.82(3H, s), 4.72(2H, d, J=5.6Hz),

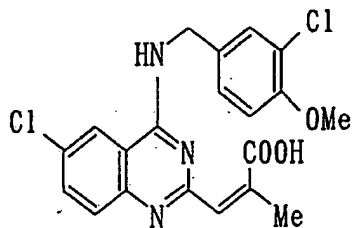
7.09(1H, d, J=8.4Hz), 7.20(1H, d, J=1.2Hz), 7.32(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz),

7.44(1H, d, J=2.0Hz), 7.67(1H, d, J=8.8Hz), 7.74(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz),

8.43(1H, d, J=2.4Hz), 8.87(1H, brt, J=5.6Hz)

実施例 1 2 6

(Z) - 2 - (2 - カルボキシ - 1 - プロペニル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - メ
トキシベンジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン



・分子式 ; $C_{20}H_{17}N_3O_3Cl_2$

・収率 (%) ; 定量的

・融点 (°C) ; 207 ~ 208 (分解)

・Mass ; 418(M+1)⁺

・NMR δ (DMSO- d_6) ;

2.10(3H, d, J=1.4Hz), 3.83(3H, s), 4.72(2H, d, J=5.2Hz),

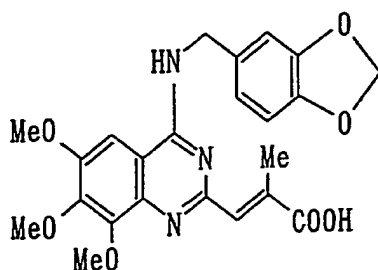
6.54(1H, d, J=1.4Hz), 7.10(1H, d, J=8.4Hz), 7.38(1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz),

7.49(1H, d, J=2.4Hz), 7.65(1H, d, J=8.8Hz), 7.81(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz),

8.44(1H, d, J=2.4Hz), 8.95(1H, brt, J=5.2Hz)

実施例 1 2 7

(E) - 2 - (2 - カルボキシ - 1 - プロペニル) - 4 - (3, 4 - メチレンジ
オキシベンジル) アミノ - 6, 7, 8 - トリメトキシキノザリン



・分子式 ; $C_{23}H_{23}N_3O_7$

・収率 (%) ; 91

・融点 (°C) ; 200 ~ 201 (分解)

・Mass ; 454(M+1)⁺

・NMR δ (DMSO-d₆) ;

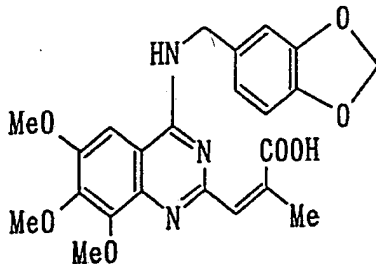
2.38(3H, s), 3.89(3H, s), 3.92(3H, s), 4.01(3H, s),

4.71(2H, d, J=5.6Hz), 5.97(2H, s), 6.85(2H, s), 6.93(1H, s),

7.37(1H, s), 7.53(1H, s), 8.53(2H, brt, J=5.6Hz), 12.55(1H, brs)

実施例 1 2 8

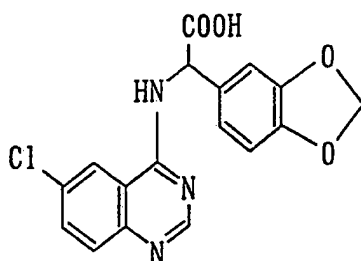
(Z) - 2 - (2 - カルボキシ - 1 - プロペニル) - 4 - (3, 4 - メチレンジ
オキシベンジル) アミノ - 6, 7, 8 - トリメトキシキノザリン



- ・ 分子式 ; $C_{23}H_{23}N_3O_7$
- ・ 収率 (%) ; 90
- ・ 融点 (°C) ; 237 ~ 238 (分解)
- ・ Mass ; 454(M+1)⁺
- ・ NMR δ (DMSO-d₆) ;
 2.11(3H, d, J=1.2Hz), 3.92(3H, s), 3.93(3H, s), 3.94(3H, s),
 4.76(2H, d, J=5.6Hz), 5.98(2H, s), 6.8~6.9(3H, m), 6.97(1H, s),
 7.61(1H, s), 9.08(1H, brt, J=5.6Hz)

実施例 1 2 9

4 - (α - カルボキシ - 3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - クロ
ロキナゾリン



4 - (α - エトキシカルボニル - 3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ
- 6 - クロロキナゾリン 100mg にエタノール 10ml、水 5 ml、水酸化ナトリウム 20
mg を加え、10 分間還流した。反応液を減圧濃縮し、水 20ml を加えた後、1 N 塩酸
で中和した。析出した結晶を濾取し、標題化合物 45mg を得た。

- ・ 分子式 ; $C_{17}H_{12}N_3O_4Cl$
- ・ 収率 (%) ; 49
- ・ 融点 (°C) ; 235 ~ 236
- ・ Mass m/e ; 358(M+1)
- ・ NMR δ (DMSO-d₆) ;

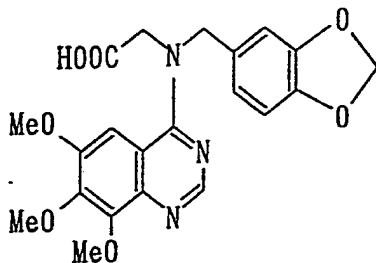
5.75(1H, d, J=6.4Hz), 6.01(2H, s), 6.89(1H, d, J=8.0Hz),
 7.00(1H, d, J=8.0Hz), 7.08(1H, s), 7.70(1H, d, J=8.8Hz),
 7.75(1H, dd, J=1.6Hz, 8.8Hz), 8.49(1H, s), 8.59(1H, d, J=6.4Hz),
 8.70(1H, d, J=1.6Hz)

実施例 1 3 0 ~ 1 3 1

実施例 1 2 9 の方法に準じて以下の化合物を得た。

実施例 1 3 0

4 - {N - (カルボキシメチル) - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミ
ノ} - 6, 7, 8 - トリメトキシキナゾリン

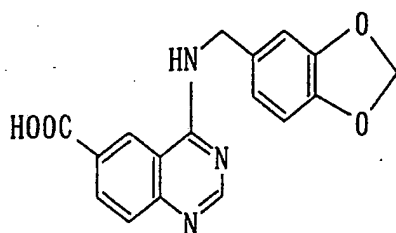


- ・ 分子式 ; $C_{21}H_{21}N_3O_7$
- ・ 収率 (%) ; 90
- ・ 融点 (°C) ; 134 ~ 136
- ・ Mass ; 428(M+H)⁺
- ・ NMR δ (CDCl₃) ;

3.43(3H, s), 4.06(3H, s), 4.17(3H, s), 4.62(2H, s), 5.16(2H, s),
 6.03(2H, s), 6.87(1H, s), 6.91(2H, s), 7.06(1H, s), 8.87(1H, s)

実施例 1 3 1

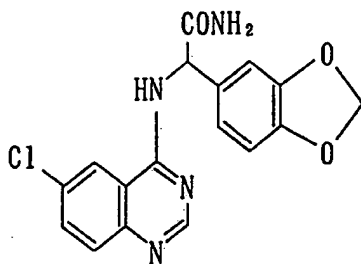
4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - カルボキシキナゾリン



- ・ 分子式 ; $C_{17}H_{13}N_3O_4$
- ・ 収率 (%) ; 98
- ・ 融点 (°C) ; 247 ~ 248 (分解)
- ・ Mass ; 324(M+H)⁺
- ・ NMR δ (DMSO-d₆) ;
 4.86(2H, d, J=5.6Hz), 5.99(2H, s), 6.89(1H, d, J=8.0Hz),
 6.92(1H, d, J=8.0Hz), 7.02(1H, s), 7.92(1H, d, J=8.8Hz),
 8.46(1H, d, J=8.8Hz), 8.96(1H, s), 9.20(1H, s), 10.88(1H, brs)

実施例 1 3 2

4 - (α - カルバモイル - 3 , 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - ク
 ロロキナゾリン



4 - (α - エトキシカルボニル - 3 , 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ
 - 6 - クロロキナゾリン 200mgに10%のアンモニアエタノール溶液20mlを加え、
 室温で3日間攪拌した。析出している結晶を濾取し、標題化合物60mgを得た。

- ・ 分子式 ; $C_{17}H_{13}N_4O_3Cl$

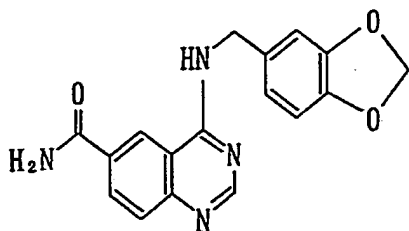
- ・収率 (%) ; 32
- ・融点 (°C) ; 230 ~ 231
- ・Mass m/e ; 357(M+1)
- ・NMR δ (CDCl₃+DMSO-d₆) ;
 5.96(3H, m), 6.42(1H, brs), 6.79(1H, d, J=8.0Hz),
 7.09(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 7.14(1H, d, J=1.6Hz), 7.15(1H, brs),
 7.67(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 7.75(1H, d, J=8.8Hz), 8.28(1H, d, J=2.0Hz),
 8.57(1H, s)

実施例 1 3 3 ~ 1 3 4

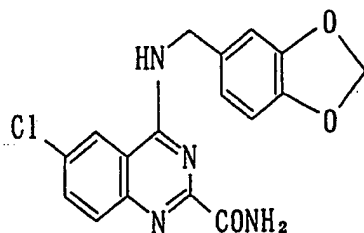
実施例 1 3 2 の方法に準じて以下の化合物を得た。

実施例 1 3 3

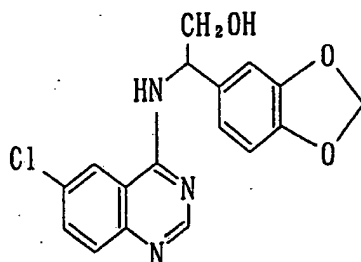
4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - カルバモイルキナゾリ
ン



- ・分子式 ; C₁₇H₁₄N₄O₃
- ・Mass ; 323(M+H)⁺
- ・NMR δ (DMSO-d₆) ;
 4.68(2H, d, J=6.0Hz), 5.97(2H, s), 6.85(1H, d, J=8.0Hz),
 6.88(1H, d, J=8.0Hz), 6.97(1H, s), 7.55(1H, brs), 7.70(1H, d, J=8.4Hz),
 7.97(1H, brs), 8.18(1H, dd, J=8.4Hz, 1.6Hz), 8.50(1H, s),
 8.84(1H, d, J=1.6Hz), 8.92(1H, brt, J=6.0Hz)

実施例 1 3 42-カルバモイル-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン

- ・ 分子式 ; $C_{17}H_{13}ClN_4O_3$
- ・ 収率 (%) ; 71
- ・ 融点 (°C) ; 245 ~ 247 (分解)
- ・ Mass ; 357(M+1)
- ・ NMR δ (DMSO- d_6) ;
 4.77(2H, d, J=5.2Hz), 5.97(2H, s), 6.85(1H, d, J=8.0Hz),
 6.92(1H, d, J=8.0Hz), 7.04(1H, s), 7.66(1H, brs), 7.83(2H, m),
 8.07(1H, brs), 8.49(1H, s), 8.99(1H, brs)

実施例 1 3 54-(α -ヒドロキシメチル-3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン

4-(α -エトキシカルボニル-3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ

－6－クロロキナゾリン 200mgにエタノール10ml、水素化ホウ素ナトリウム 197mgを加え、30分間還流した。水 5 mlを加え、溶媒を減圧濃縮した後、再び水10mlを加えた。析出した結晶を濾取し、標題化合物30mgを得た。

・分子式 ; $C_{17}H_{14}N_3O_3Cl$

・収率 (%) ; 17

・融点 (°C) ; 204 ~ 205

・Mass m/e ; 344(M+1)

・NMR δ (CDCl₃(+DMSO-d₆)) ;

3.95(2H, m), 5.43(1H, q, J=4.4Hz), 5.92(1H, d, J=1.6Hz),

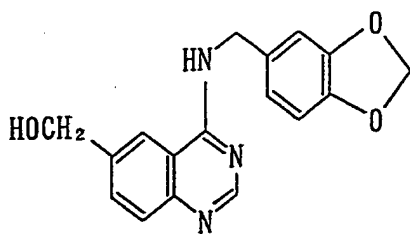
5.93(1H, d, J=1.6Hz), 6.76(1H, d, J=8.0Hz), 6.90(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz),

6.95(1H, d, J=1.6Hz), 7.60(1H, brs), 7.65(1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz),

7.74(1H, d, J=8.4Hz), 8.31(1H, d, J=2.4Hz), 8.53(1H, s)

実施例 1 3 6

4－〔(3, 4－メチレンジオキシベンジル) アミノ－6－ヒドロキシメチルキナゾリン



実施例 1 3 5 の方法に準じて標題化合物を得た。

・分子式 ; $C_{17}H_{15}N_3O_3$

・収率 (%) ; 34

・融点 (°C) ; 176 ~ 177

・Mass m/e ; 310(M+1)

・ NMR δ (DMSO- d_6) ;

4.62(2H, d, $J=5.6$ Hz), 4.65(2H, d, $J=5.6$ Hz), 5.36(1H, t, $J=5.6$ Hz),

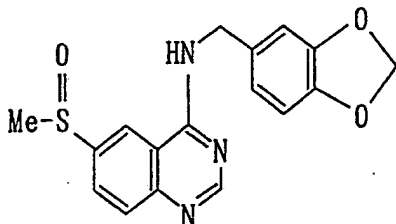
5.94(2H, s), 6.82(1H, s), 6.82(1H, s), 6.92(1H, s),

7.63(1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.70(1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.20(1H, s), 8.41(1H, s),

8.74(1H, t, $J=5.6$ Hz)

実施例 1 3 7

4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - メチルスルフィニルキ ナゾリン



4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - メチルスルフィニルキナゾリン 1.80 g (5.53ミリモル) のクロロホルム(100ml) 溶液に、氷冷攪拌下、 m -クロロ過安息香酸 1.20 g (6.95ミリモル) のクロロホルム(30ml) 溶液を滴下する。数時間氷冷攪拌した後、反応液を飽和重曹水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾過後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-アセトン) にて精製し、クロロホルム- n -ヘキサンより再結晶して、標題化合物の淡黄色晶 1.51 g を得た。

・ 分子式 ; $C_{17}H_{15}N_3O_3S$

・ 収率 (%) ; 80

・ 融点 ($^{\circ}C$) ; 154 ~ 155

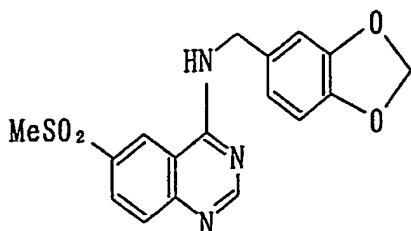
・ Mass ; 342(M+H) $^{+}$

・ NMR δ ($CDCl_3$) ;

2.75(3H, s), 4.80(2H, d, J=5.2Hz), 5.96(2H, s), 6.80(1H, d, J=8.0Hz),
 6.89(1H, d, J=8.0Hz), 6.91(1H, s), 7.06(1H, brs), 7.64(1H, d, J=8.8Hz),
 7.98(1H, d, J=8.8Hz), 8.43(1H, s), 8.74(1H, s)

実施例 138

4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-メチルスルホニルキナ
ゾリン



実施例 137 で得られた 4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-メチルスルフィニルキナゾリン 1.00 g (2.93 ミリモル) のクロロホルム (50 ml) 溶液に、室温攪拌下、m-クロロ過安息香酸 0.65 g (3.8 ミリモル) のクロロホルム (20 ml) 溶液を滴下する。数時間室温攪拌した後、反応液を飽和重曹水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾過後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、クロロホルム-n-ヘキサンより再結晶して、標題化合物の黄色晶 0.85 g を得た。

・分子式 ; $C_{17}H_{15}N_3O_4S$

・収率 (%) ; 81

・融点 (°C) ; 192 ~ 193

・Mass ; 358(M+H)⁺

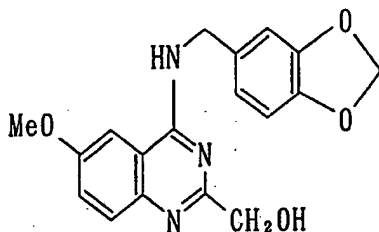
・NMR δ (CDCl₃) ;

3.13(3H, s), 4.80(2H, d, J=5.2Hz), 5.95(2H, s), 6.79(1H, d, J=8.0Hz),
 6.91(1H, d, J=8.0Hz), 6.95(1H, s), 8.05(1H, d, J=8.8Hz),

8.17(1H, d, J=8.8Hz), 8.72(1H, s), 8.81(1H, brs), 8.98(1H, s)

実施例 1 3 9

2-ヒドロキシメチル-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-メトキシキナゾリン



2-ベンジルオキシメチル-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-メトキシキナゾリン 1.26 g (2.93ミリモル) の酢酸エチル-エタノール溶液 (20ml-20ml) に10%パラジウム-カーボン粉末 1.5 gを加え、水素気流下一昼夜室温攪拌する。反応液をセライト濾過し、熱酢酸エチル-エタノールで洗って、濾液と洗液とを減圧下溶媒留去し、標題化合物の淡黄色晶 0.89 gを得た。

・分子式 ; $C_{18}H_{17}N_3O_4$

収率 (%) ; 89

・融点 (°C) ; 216 ~ 218

・Mass ; 340(M+H)⁺

・NMR δ (CDCl₃) ;

3.91(3H, s), 4.15(1H, brs), 4.68(2H, brs), 4.77(2H, d, J=5.6Hz),

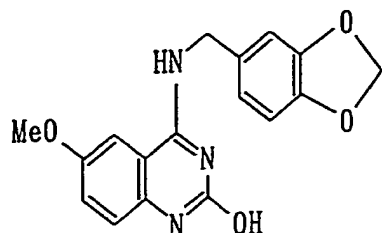
5.95(2H, s), 6.79(1H, d, J=7.6Hz), 6.85(1H, brs),

6.88(1H, dd, J=7.6Hz, 1.6Hz), 6.92(1H, d, J=1.6Hz), 7.21(1H, d, J=2.8Hz),

7.37(1H, dd, J=9.2Hz, 2.8Hz), 7.72(1H, d, J=9.2Hz)

実施例 1 4 0

2-ヒドロキシ-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-メト

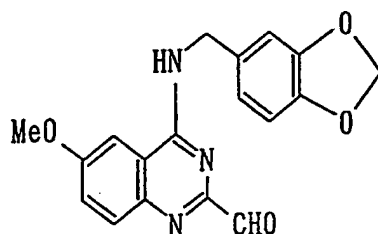
キシキナゾリン

実施例 1 3 9 の方法に準じて標題化合物を得た。

- ・ 分子式 ; $C_{17}H_{15}N_3O_4$
- ・ 収率 (%) ; 16
- ・ 融点 (°C) ; 215 ~ 217 (分解)
- ・ Mass ; 326(M+H)⁺
- ・ NMR δ (DMSO- d_6) ;
 3.79(3H, s), 4.62(2H, d, J=5.6Hz), 5.98(2H, s), 6.84~6.87(2H, m),
 6.94(1H, s), 7.09(1H, d, J=8.8Hz), 7.22(1H, dd, J=8.8Hz, 2.8Hz),
 7.60(1H, d, J=2.8Hz), 8.65(1H, brt, J=5.6Hz), 10.55(1H, s)

実施例 1 4 1

2-ホルミル-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-メトキシキナゾリン



塩化オキサリル 1.0ml (11ミリモル) の塩化メチレン10ml溶液に、-78°C攪拌下ジメチルスルホキシド 1.5mlの塩化メチレン 5 ml溶液を滴下する。-78°Cにて

15分間攪拌後、2-ヒドロキシメチル-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-メトキシキナゾリン0.74g(2.2ミリモル)のジメチルスルホキシド7ml溶液を滴下する。-78℃にて20分間攪拌後、トリエチルアミン5mlを滴下して室温まで昇温させながら30分間攪拌する。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下溶媒留去して、標題化合物の粗茶褐色油状物0.74gを得た。

・分子式 ; $C_{18}H_{15}N_3O_4$

・収率(%) ; 定量的

・NMR δ ($CDCl_3$) ;

3.93(3H, s), 4.86(2H, d, $J=5.6$ Hz), 5.95(2H, s), 6.28(1H, brs),

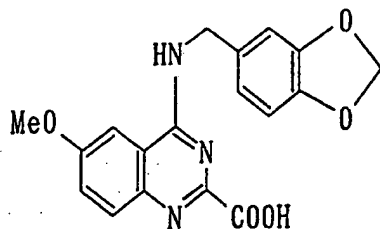
6.78(1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.89(1H, dd, $J=8.0$ Hz, 1.6Hz),

6.92(1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.09(1H, d, $J=2.8$ Hz), 7.47(1H, dd, $J=9.2$ Hz, 2.8Hz),

7.97(1H, d, $J=9.2$ Hz), 10.02(1H, s)

実施例 1 4 2

2-カルボキシ-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-メトキシキナゾリン



実施例 1 4 1 で得られた 2-ホルミル-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-メトキシキナゾリン0.59g(1.8ミリモル)の1,4-ジオキサン20ml溶液に、酸化銀(I)1.00g、1N水酸化ナトリウム水溶液15mlを加え、60℃にて攪拌する。30分後、反応液をセライトにて濾過し、少量のジオキサン、

水で洗って、濾液と洗液とを1 N塩酸にて中和し、クロロホルム-エタノールで抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下溶媒留去して、得られる結晶を濾取し、クロロホルムで洗い、標題化合物の淡黄色晶0.34 gを得た。

・分子式 ; $C_{18}H_{15}N_3O_5$

・収率(%) ; 55

・融点(°C) ; 190 ~ 191 (分解)

・Mass ; 354(M+H)⁺

・NMR δ (DMSO- d_6) ;

3.90(3H, s), 4.77(2H, d, J=5.6Hz), 5.97(2H, s), 6.86(1H, d, J=8.0Hz),

6.92(1H, d, J=8.0Hz), 7.05(1H, s), 7.49(1H, dd, J=9.2Hz, 2.8Hz),

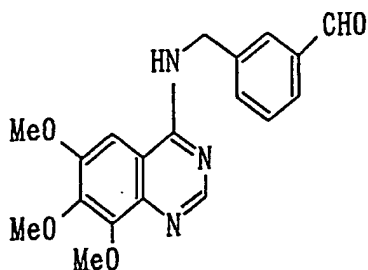
7.76(1H, d, J=2.8Hz), 7.79(1H, d, J=9.2Hz), 8.91(1H, brt, J=5.6Hz)

実施例 1 4 3 ~ 1 4 5

実施例 1 4 1 ~ 1 4 2 の方法に準じて以下の化合物を得た。

実施例 1 4 3

4 - (3 - ホルミルベンジル) アミノ - 6, 7, 8 - トリメトキシキノリン



・分子式 ; $C_{19}H_{19}N_3O_4$

・収率(%) ; 定量的

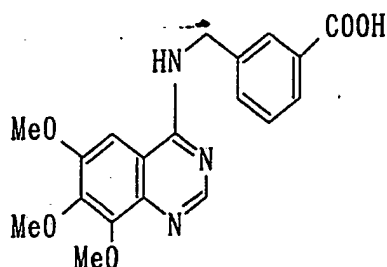
・融点(°C) ; 油状物質

・NMR δ (CDCl₃) ;

3.96(3H, s), 4.04(3H, s), 4.13(3H, s), 4.97(2H, d, J=5.6Hz),
 5.97(1H, brt, J=5.6Hz), 6.76(1H, s), 7.53(1H, t, J=7.6Hz),
 7.70(1H, d, J=7.6Hz), 7.81(1H, d, J=7.6Hz), 7.91(1H, s), 8.64(1H, s),
 10.00(1H, s)

実施例 1 4 4

4 - (3 - カルボキシベンジル) アミノ - 6, 7, 8 - トリメトキシキノズリン



・ 分子式 ; $C_{19}H_{19}N_3O_6$

・ 収率 (%) ; 45

・ 融点 (°C) ; 245 ~ 246 (分解)

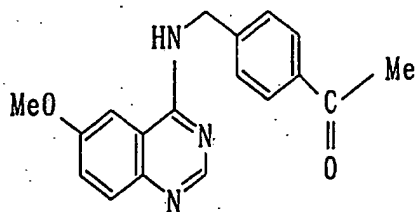
・ Mass ; 370(M+H)⁺

・ NMR δ (DMSO- d_6) ;

3.89(3H, s), 3.93(3H, s), 3.98(3H, s), 4.86(2H, d, J=5.6Hz),
 7.46(1H, d, J=7.6Hz), 7.56(1H, s), 7.62(1H, d, J=7.6Hz),
 7.83(1H, d, J=7.6Hz), 7.95(1H, s), 8.39(1H, s), 8.83(1H, brs)

実施例 1 4 5

4 - (4 - アセチルベンジル) アミノ - 6 - メトキシキノズリン



・ 分子式 ; $C_{18}H_{17}N_3O_2$

・ 収率 (%) ; 41

・ 融点 (°C) ; 204 ~ 206

・ Mass ; 308(M+H)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) ;

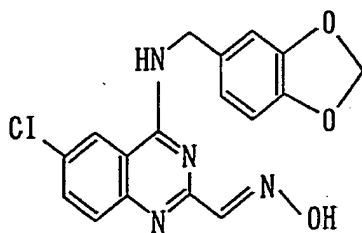
2.60(3H, s), 3.91(3H, s), 4.97(2H, d, J=5.6Hz), 5.96(1H, brs),

6.98(1H, s), 7.42(1H, d, J=9.2Hz), 7.50(2H, d, J=8.0Hz),

7.82(1H, d, J=9.2Hz), 7.94(2H, d, J=8.0Hz), 8.61(1H, s)

実施例 1 4 6

2-ヒドロキシイミノメチル-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ-6-クロロキナゾリン



2-ホルミル-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ-6-クロロキナゾリン 1.00 g (2.93ミリモル) のエタノール 30ml 溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 0.60 g、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 3.0ml を加え、60°C にて 30 分間攪拌する。放冷後、析出晶を濾取し、エタノール、n-ヘキサンで洗って風乾し、標題化合物の白色晶 1.00 g を得た。

・ 分子式 ; $C_{17}H_{13}N_4O_3Cl$

・ 収率 (%) ; 96

・ 融点 (°C) ; 245 ~ 246 (分解)

・ Mass ; 357(M+1)

・ NMR δ (DMSO- d_6) ;

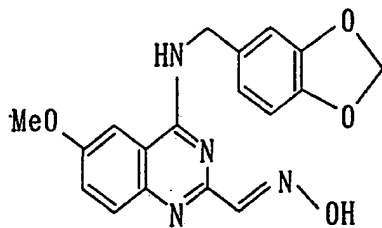
4.69(2H, d, J=6.0Hz), 5.96(2H, s), 6.84(1H, d, J=7.6Hz),
6.91(1H, d, J=7.6Hz, 1.6Hz), 7.05(1H, d, J=1.6Hz),
7.72(1H, d, J=8.8Hz), 7.78(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 7.96(1H, s),
8.45(1H, d, J=2.0Hz), 8.91(1H, brt, J=6.0Hz), 11.83(1H, s)

実施例 1 4 7 ~ 1 4 9

実施例 1 4 6 の方法に準じて以下の化合物を得た。

実施例 1 4 7

2-ヒドロキシイミノメチル-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-メトキシキノリン



・ 分子式 ; $C_{18}H_{16}N_4O_4$

・ 収率 (%) ; 46

・ 融点 ($^{\circ}C$) ; 229 ~ 230 (分解)

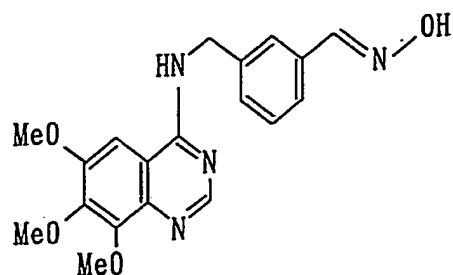
・ Mass ; 353(M+H) $^{+}$

・ NMR δ (DMSO- d_6) ;

3.88(3H, s), 4.72(2H, d, J=5.6Hz), 5.96(2H, s), 6.85(1H, d, J=8.0Hz),
6.91(1H, d, J=8.0Hz), 7.05(1H, s), 7.40(1H, dd, J=9.2Hz, 2.8Hz),
7.66(1H, d, J=9.2Hz), 7.69(1H, d, J=2.8Hz), 7.94(1H, s),
8.62(1H, brt, J=5.6Hz), 11.63(1H, s)

実施例 1 4 8

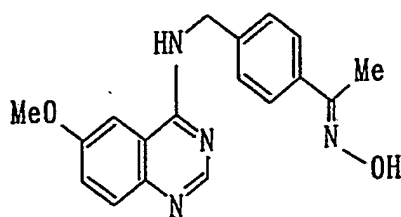
4 - (3-ヒドロキシイミノメチルベンジル) アミノ-6, 7, 8-トリメトキシキナゾリン



- ・ 分子式 ; $C_{19}H_{20}N_4O_4$
- ・ 収率 (%) ; 56
- ・ 融点 (°C) ; 231 ~ 232 (分解)
- ・ Mass ; 369(M+H)⁺
- ・ NMR δ (DMSO-d₆) ;
 3.88(3H, s), 3.91(3H, s), 3.98(3H, s), 4.80(2H, d, J=6.0Hz),
 7.3~7.5(3H, m), 7.52(1H, s), 7.60(1H, s), 8.11(1H, s), 8.35(1H, s),
 8.60(1H, brs), 11.17(1H, s)

実施例 149

4 - [4 - (1-ヒドロキシイミノエチル) ベンジル] アミノ-6-メトキシキナゾリン

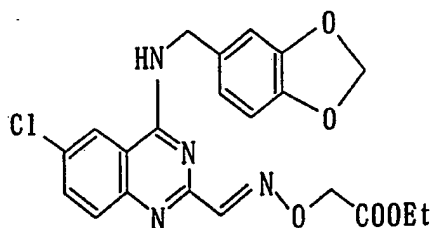


- ・ 分子式 ; $C_{18}H_{18}N_4O_2$
- ・ 収率 (%) ; 定量的

- ・融点 (°C) ; 245 ~ 246 (分解)
- ・Mass ; 323(M+H)⁺
- ・NMR δ (DMSO-d₆) ;
 2.13(3H, s), 3.95(3H, s), 4.97(2H, d, J=5.6Hz), 7.44(2H, d, J=8.4Hz),
 7.63(2H, d, J=8.4Hz), 7.68(1H, dd, J=9.2Hz, 2.8Hz),
 7.83(1H, d, J=9.2Hz), 8.14(1H, d, J=2.8Hz), 8.84(1H, s), 10.75(1H, brs),
 11.18(1H, s)

実施例 150

2-エトキシカルボニルメトキシイミノメチル-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン



2-ヒドロキシイミノメチル-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン0.50g(1.4ミリモル)のジメチルホルムアミド25ml懸濁液に水素化ナトリウム0.10g(2.5ミリモル)を加え攪拌する。30分後プロモ酢酸エチルの25ml(2.3ミリモル)を滴下し、数時間室温攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下溶媒留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-n-ヘキサン)にて精製し、標題化合物の淡黄色晶0.52gを得た。

- ・分子式 ; C₂₁H₁₉N₄O₅Cl
- ・収率 (%) ; 84
- ・融点 (°C) ; 154 ~ 155

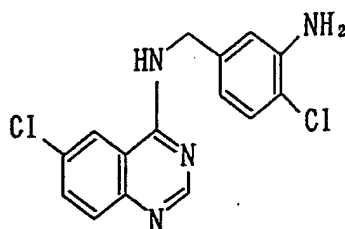
• Mass ; 443(M+1)

• NMR δ (CDCl₃) ;

1.29(3H, t, J=7.2Hz), 4.23(2H, q, J=7.2Hz), 4.74(2H, d, J=5.2Hz),
4.88(2H, s), 5.96(2H, s), 6.03(1H, br t, J=5.2Hz), 6.78(1H, d, J=7.6Hz),
6.87(1H, d, J=7.6Hz, 1.6Hz), 6.93(1H, d, J=1.6Hz),
7.65(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 7.70(1H, d, J=2.0Hz), 7.84(1H, d, J=8.8Hz),
8.25(1H, s)

実施例 151

4-(3-アミノ-4-クロロベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン



4-(4-クロロ-3-ニトロベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン1.00 g (2.86ミリモル)、鉄粉0.85 g、酢酸10ml、エタノール50mlの混合物を数時間加熱還流する。減圧下溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-n-ヘキサン)により精製し、標題化合物の淡黄色晶0.91 gを得た。

• 分子式 ; C₁₅H₁₂N₄Cl₂

• 収率(%) ; 定量的

• 融点(°C) ; 226 ~ 229 (分解)

• Mass ; 319(M+H)⁺

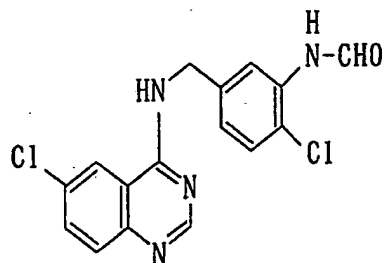
• NMR δ (CDCl₃) ;

4.19(2H, brs), 4.73(2H, d, J=6.0Hz), 6.71(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz),

6.83(1H, d, J=2.0Hz), 7.18(1H, d, J=8.0Hz), 7.64(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz),
7.72(1H, brs), 7.74(1H, d, J=8.8Hz), 8.19(1H, d, J=2.0Hz), 8.60(1H, s)

実施例 1 5 2

4-(4-クロロ-3-ホルムアミドベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン



実施例 1 5 1 で得られた 4-(3-アミノ-4-クロロベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン 0.90 g (2.82 ミリモル) を蟻酸 15 ml に溶解させ、無水酢酸 1 ml を加えて数時間室温攪拌した。減圧下溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製後、酢酸エチルより再結晶して、標題化合物の淡黄色晶 0.64 g を得た。

・分子式 : $C_{16}H_{12}N_4OCl_2$

・収率 (%) : 65

・融点 (°C) : 229 ~ 230

・Mass : 347(M+H)⁺

・NMR δ (DMSO- d_6) :

4.74(2H, d, J=5.6Hz), 7.15(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz), 7.43(1H, d, J=8.4Hz),

7.72(1H, d, J=8.8Hz), 7.80(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 8.16(1H, d, J=2.0Hz),

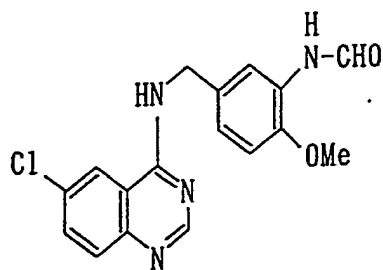
8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.45(1H, s), 8.46(1H, s), 8.95(1H, brs),

9.83(1H, brs)

実施例 1 5 3

4-(3-ホルムアミド-4-メトキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリ

ン



4-(3-ニトロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン 1 g、酢酸 4 ml、水 4 ml、エタノール 40 ml の混合物をゆるやかに加熱還流しながら鉄粉末 1 g を少量ずつ加え、2 時間加熱還流した。反応液の不溶物を濾去し、褐色の濾液に濃塩酸を少しずつ加え黄色澄明液を得、氷冷して析出した結晶を濾取、乾燥して、4-(3-アミノ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン塩酸塩を 1.1 g 得た。この塩酸塩をエタノール-水に溶解し、15% 水酸化ナトリウム水溶液を少しずつ加えアルカリ性にし、次いで水を少しずつ加え、生じた結晶を濾取、水洗、乾燥して、4-(3-アミノ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン (アニリン体) 770 mg を得た。次に氷冷下無水酢酸 2 ml に蟻酸 1 ml を滴下し、その後 50℃ で 15 分間加熱し、直ちに氷冷し、その混合物に上記アニリン体 200 mg を結晶のまま加えた。同温で 1 時間、次いで室温で 1 時間反応し、水を加えて生じた結晶を濾取、水洗、乾燥し、標題化合物を 130 mg 得た。

・分子式 ; $C_{17}H_{15}N_4O_2Cl$ (342.786)

・収率 (%) ; 60

・融点 (°C) ; 208 ~ 209

・Mass ; 343 (MH)⁺

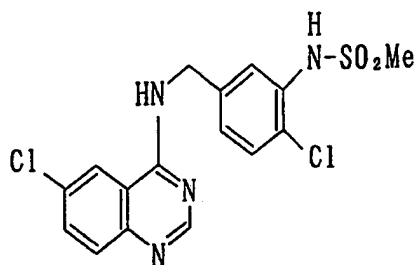
・NMR δ (DMSO- d_6) ;

3.82(3H, s), 4.68(2H, d, J=5.7Hz), 6.98(1H, d, J=8.2Hz),

7.09(1H, dd, J=2.0Hz, 8.2Hz), 7.71(1H, d, J=9.0Hz),
 7.79(1H, dd, J=2.4Hz, 9.0Hz), 8.23(1H, d, J=2.0Hz),
 8.27(1H, d, J=2.4Hz), 8.47(2H, s), 8.88(1H, t, J=5.7Hz), 9.62(1H, brs)

実施例 1 5 4

4 - (3 - メタンサルホニルアミノ - 4 - クロロベンジル) アミノ - 6 - クロロ キナゾリン



4 - (3 - アミノ - 4 - クロロベンジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン 100 mg、ピリジン 3 ml の混合物にメタンサルホニルクロリド 75 μ l を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に水 20 ml を少しずつ加え、生じた結晶を濾取し、水洗、乾燥し、標題化合物 109 mg を得た。

- ・ 分子式 ; $C_{16}H_{14}N_4O_2SCl_2$ (397.284)
- ・ 収率 (%) ; 88
- ・ 融点 ($^{\circ}C$) ; 209 ~ 210
- ・ Mass ; 397 (MH)⁺
- ・ NMR δ (DMSO- d_6) ;

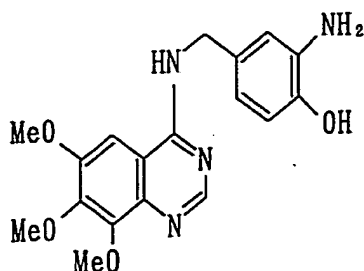
3.01(3H, s), 4.75(2H, d, J=5.7Hz), 7.23(1H, dd, J=2.2Hz, 8.2Hz),
 7.45(1H, d, J=8.2Hz), 7.46(1H, d, J=2.2Hz), 7.73(1H, d, J=9.0Hz),
 7.81(1H, dd, J=2.4Hz, 9.0Hz), 8.45(1H, d, J=2.4Hz), 8.47(1H, s),
 8.97(1H, brt, J=5.7Hz), 9.4(1H, brs)

実施例 1 5 5 ~ 1 6 1

実施例 1 5 1 ~ 1 5 4 の方法に準じて以下の化合物を得た。

実施例 1 5 5

4 - (3 - アミノ - 4 - ヒドロキシベンジル) アミノ - 6 , 7 , 8 - トリメトキシキナゾリン



・ 分子式 ; $C_{18}H_{20}N_4O_4$

・ 収率 (%) ; 定量的

・ 融点 (°C) ; アモルファス

M a s s ; 357(M+H)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) ;

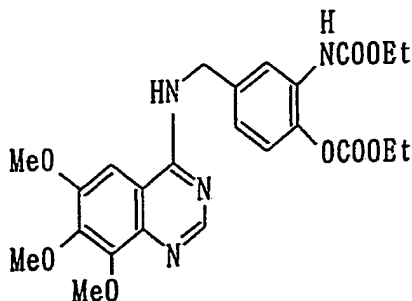
3.68(1H, brs), 3.82(1H, brs), 3.95(3H, s), 4.02(3H, s), 4.11(3H, s),

4.68(2H, d, J=4.4Hz), 6.61(1H, brs), 6.64(1H, d, J=7.6Hz),

6.77(1H, d, J=7.6Hz), 7.01(1H, s), 8.50(1H, brs), 8.60(1H, s)

実施例 1 5 6

4 - (3 - エトキシカルボニルアミノ - 4 - エトキシカルボニルオキシベンジル)
アミノ - 6 , 7 , 8 - トリメトキシキナゾリン



・ 分子式 ; $C_{24}H_{28}N_4O_8$

・ 収率 (%) ; 54

・ 融点 (°C) ; 229 ~ 230 (分解)

・ Mass ; 501(M+H)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) ;

1.31(3H, t, J=7.2Hz), 1.40(3H, t, J=7.2Hz), 3.95(3H, s), 4.03(3H, s),

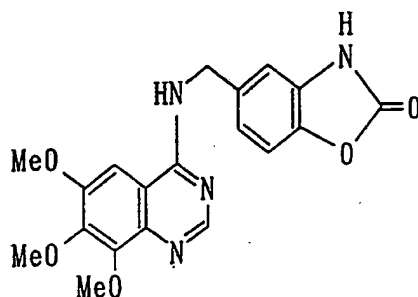
4.11(3H, s), 4.21(2H, q, J=7.2Hz), 4.35(2H, q, J=7.2Hz),

4.81(1H, d, J=5.2Hz), 5.80(1H, brt, J=5.2Hz), 6.74(1H, s), 6.87(1H, s),

7.13(1H, d, J=8.0Hz), 7.20(1H, d, J=8.0Hz), 8.18(1H, brs), 8.64(1H, s)

実施例 157

4 - [ベンズオキサゾール-2 (3H) -オン-5-イルメチル] アミノ-6, 7, 8-トリメトキシキノリン



・ 分子式 ; $C_{19}H_{18}N_4O_5$

・ 収率 (%) ; 62

・ 融点 (°C) ; 232 ~ 233 (分解)

・ Mass ; 383(M+H)⁺

・ NMR δ (DMSO-d₆) ;

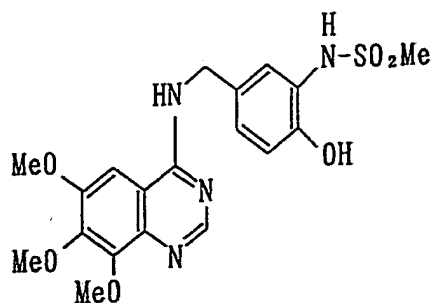
3.87(3H, s), 3.90(3H, s), 3.96(3H, s), 4.78(2H, d, J=5.6Hz),

7.06(1H, s), 7.07(1H, d, J=8.0Hz), 7.20(1H, d, J=8.0Hz), 7.50(1H, s),

8.35(1H, s), 8.58(1H, brt, J=5.6Hz), 11.48(1H, brs)

実施例 158

4-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノベンジル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキノザリン



- ・ 分子式 ; $C_{19}H_{22}N_4O_6S$
- ・ 収率 (%) ; 56
- ・ 融点 (°C) ; 215 ~ 216 (分解)
- ・ Mass ; 435(M+H)⁺
- ・ NMR δ (DMSO-d₆) ;

2.91(3H, s), 3.86(3H, s), 3.89(3H, s), 3.96(3H, s),

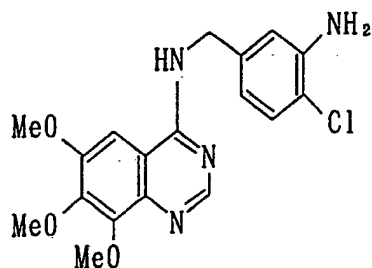
4.65(2H, d, J=5.6Hz), 6.83(1H, d, J=8.0Hz), 7.04(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz),

7.22(1H, d, J=2.0Hz), 7.50(1H, s), 8.34(1H, s), 8.52(1H, brt, J=5.6Hz),

8.66(1H, brs), 9.75(1H, brs)

実施例 159

4-(3-アミノ-4-クロロベンジル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキノザリン



・分子式 ; $C_{18}H_{19}N_4O_3Cl$

・収率 (%) ; 86

・融点 (°C) ; 181 ~ 182 (分解)

・Mass ; 375(M+H)⁺

・NMR δ (CDCl₃) ;

3.95(3H, s), 4.03(3H, s), 4.08(2H, brs), 4.13(3H, s),

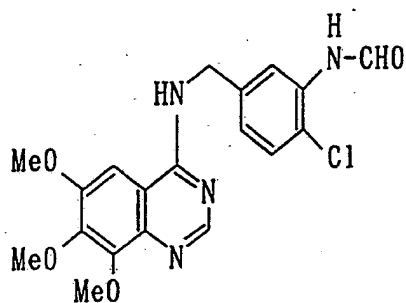
4.75(2H, d, J=5.6Hz), 5.65(1H, brs), 6.67(1H, s),

6.72(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 6.81(1H, d, J=2.0Hz), 7.23(1H, d, J=8.0Hz),

8.65(1H, s)

実施例 160

4-(4-クロロ-3-ホルムアミドベンジル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキナゾリン



・分子式 ; $C_{18}H_{18}N_4O_4Cl$

・収率 (%) ; 68

・融点 (°C) ; 202 ~ 204 (分解)

・Mass ; 403(M+H)⁺

・NMR δ (DMSO-d₆) ;

3.88(3H, s), 3.91(3H, s), 3.98(3H, s), 4.75(2H, d, J=5.6Hz),

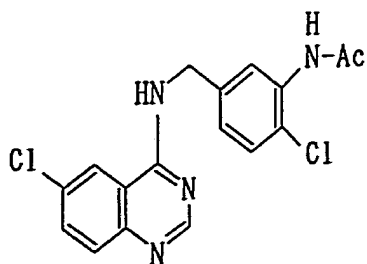
7.14(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz), 7.42(2H, d, J=8.4Hz), 7.52(1H, s),

8.15(1H, d, J=2.0Hz), 8.32(1H, s), 8.35(1H, s), 8.67(1H, brs),

9.83(1H, brs)

実施例 161

4-(3-アセタミド-4-クロロベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン



・分子式 ; C₁₇H₁₄N₄OCl₂ (361.232)

・収率 (%) ; 77

・融点 (°C) ; 267 ~ 268

・Mass ; 361 (MH)⁺

・NMR δ (DMSO-d₆) ;

2.06(3H, s), 4.74(2H, d, J=5.7Hz), 7.17(1H, dd, J=2.0Hz, 8.2Hz),

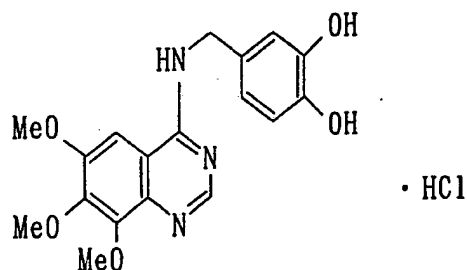
7.42(1H, d, J=8.2Hz), 7.69(1H, brs), 7.72(1H, d, J=9.0Hz),

7.81(1H, dd, J=2.4Hz, 9.0Hz), 8.45(1H, d, J=2.4Hz), 8.46(1H, s),

8.96(1H, brt, J=5.7Hz), 9.48(1H, brs)

実施例 162

4-(3,4-ジヒドロキシベンジル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキナ

ゾリン 塩酸塩

4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6, 7, 8 - トリメトキシキナゾリン 2.00 g (5.41 ミリモル) のクロロホルム 150ml 溶液に、三塩化ホウ素の 1.0M 塩化メチレン溶液 30ml を室温攪拌下滴下した。2 日間室温攪拌した後、メタノールを加え、減圧下溶媒留去した。この操作を 3 回繰り返した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム - n - ヘキサン) により精製した。溶出液に塩酸 - エタノールを加えて、減圧下溶媒留去後、エタノールを加えて結晶を濾取し、標題化合物の無色針状晶 0.59 g を得た。

・ 分子式 ; $C_{18}H_{19}N_3O_5 \cdot HCl$

・ 収率 (%) ; 28

・ 融点 (°C) ; 204 ~ 205 (分解)

・ Mass ; 358(M+H)⁺

・ NMR δ (DMSO- d_6) ;

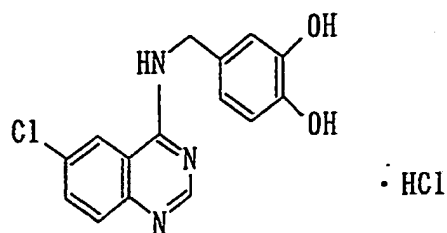
3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 3.99(3H, s), 4.78(2H, d, J=5.6Hz),

6.65~7.71(2H, m), 6.79(1H, s), 7.94(1H, s), 8.71(1H, s),

8.90(2H, brs), 10.54(1H, brs), 14.06(1H, brs)

実施例 163

4 - (3, 4 - ジヒドロキシベンジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン 塩酸塩



4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン
2.00 g (6.37ミリモル) のクロロホルム 150ml 溶液に、三塩化ホウ素の 1.0M 塩
化メチレン溶液 40ml を室温攪拌下滴下した。2 日間室温攪拌した後メタノール
を加え、減圧下溶媒留去した。この操作を 2 回繰り返した後、析出晶をメタノー
ルで洗い、エタノールより再結晶して、標題化合物の黄色晶 1.53 g を得た。

・分子式 ; $C_{15}H_{12}N_2O_2Cl \cdot HCl$

・収率 (%) ; 71

・融点 (°C) ; 154 ~ 155 (分解)

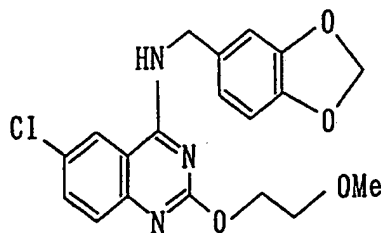
・Mass ; 302(M+H)⁺

・NMR δ (DMSO-d₆) ;

4: 7.74(2H, d, J=5.6Hz), 7.67(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 6.70(1H, d, J=8.0Hz),
6.81(1H, d, J=2.0Hz), 7.87(1H, d, J=8.8Hz), 8.02(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz),
8.76(1H, d, J=2.0Hz), 8.85(1H, s), 8.90(2H, brs), 10.42(1H, brs)

実施例 164

2-(2-メトキシエトキシ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ア
ミノ-6-クロロキナゾリン



エチレングリコールモノメチルエーテル20mlと55%水素化ナトリウム70mgの混合物を100℃に加熱し、2, 6-ジクロロ-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノキナゾリン 500mgとエチレングリコールモノメチルエーテル5mlの混合物を加え、2時間加熱還流した。反応液を水50ml中に注ぎ、酢酸エチル50mlで2回抽出した。有機層を塩化ナトリウム水溶液70mlで2回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して結晶性残渣を得た。残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンより再沈殿させ、標題化合物を420mg得た。

・分子式 ; $C_{19}H_{18}N_2O_4Cl$

・収率(%) ; 75

・融点(℃) ; 138 ~ 139

・Mass ; 388 (M+1)⁺

・NMR δ (CDCl₃) ;

3.43(3H, s), 3.78~3.81(2H, m), 4.57~4.61(2H, m),

4.73(2H, d, J=5.2Hz), 5.72(1H, br), 5.96(2H, s), 6.79~6.87(3H, m),

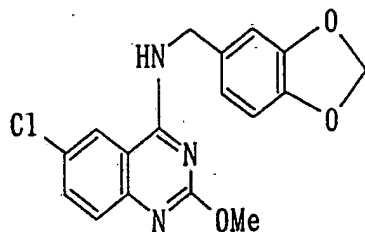
7.52~7.58(3H, m)

実施例 1 6 5 ~ 1 7 7

実施例 1 6 2 ~ 1 6 4 の方法に準じて以下の化合物を得た。

実施例 1 6 5

2-メトキシ-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロ
キナゾリン



・ 分子式 ; $C_{17}H_{14}N_3O_3Cl$

・ 収率 (%) ; 15

・ 融点 (°C) ; 187 ~ 189

Mass ; 344 (M+1)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) ;

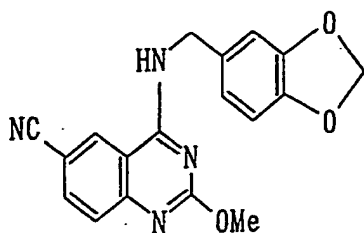
4.03(3H, s), 4.50(2H, d, J=5.6Hz), 5.91(1H, br), 5.96(2H, s),

6.78(1H, d, J=7.6Hz), 6.81(1H, dd, J=7.6Hz, 1.6Hz), 6.82(1H, d, J=1.6Hz),

7.58~7.60(3H, m)

実施例 166

2-メトキシ-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-シアノ
キナゾリン



・ 分子式 ; $C_{18}H_{14}N_4O_3$ (334)

・ 収率 (%) ; 23

・ 融点 (°C) ; 224 (分解)

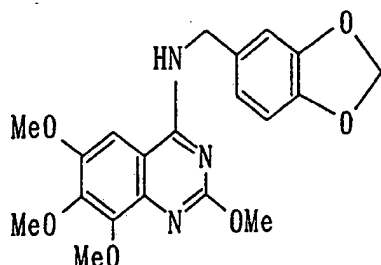
・ Mass ; 335 (M+1)⁺

・ NMR δ (DMSO-d₆) ;

3.87(3H, s), 4.60(2H, brs), 5.95(2H, s), 6.84(2H, s), 6.95(1H, s),

7.55(1H, d, J=8.8Hz), 7.94(1H, dd, J=8.8Hz, 1.6Hz), 8.83(1H, d, J=1.6Hz),

9.18(1H, br)

実施例 1 6 72, 6, 7, 8-テトラメトキシ-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)-アミノキナゾリン・分子式 ; $C_{20}H_{21}N_3O_6$

・収率 (%) ; 28

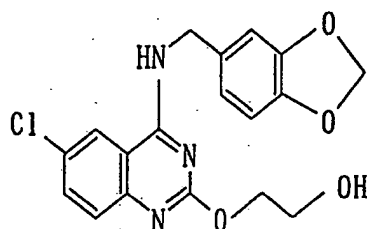
・融点 (°C) ; 128 ~ 129

・Mass ; 400(M+H)⁺・NMR δ (CDCl₃) ;

3.91(3H, s), 4.04(3H, s), 4.07(3H, s), 4.14(3H, s),

4.75(2H, d, J=5.2Hz), 5.51(1H, brs), 5.97(2H, s), 6.60(1H, s),

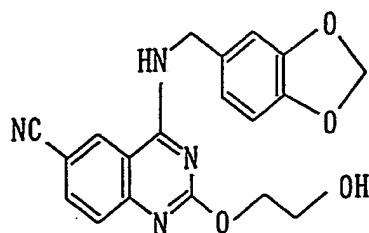
6.80(1H, d, J=8.0Hz), 6.87(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 6.90(1H, d, J=2.0Hz)

実施例 1 6 82-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン・分子式 ; $C_{18}H_{16}N_3O_4Cl$ (373.5)

- ・収率 (%) ; 97
- ・融点 (°C) ; 191 ~193
- ・Mass ; 374 (M+1)⁺
- ・NMR δ (DMSO-d₆) ;
 3.65~3.69(2H, m), 4.27(2H, dd, J=8.8Hz, 5.6Hz), 4.60(2H, d, J=5.2Hz),
 4.82(1H, t, J=5.6Hz), 5.95(2H, s), 6.81~6.84(2H, m), 6.92(1H, s),
 7.47(1H, d, J=8.8Hz), 7.65(1H, dd, J=8.8Hz, 2.2Hz), 8.34(1H, d, J=2.2Hz),
 8.82(1H, br)

実施例 169

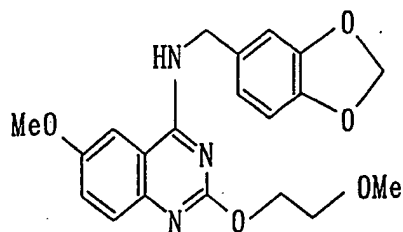
2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル)
アミノ - 6 - シアノキナゾリン



- ・分子式 ; C₁₉H₁₆N₄O₄ (364)
- ・収率 (%) ; 94
- ・融点 (°C) ; 227 ~229
- ・Mass ; 365 (M+1)⁺
- ・NMR δ (DMSO-d₆) ;
 3.68(2H, t, J=5.2Hz), 4.30(2H, t, J=5.2Hz), 4.44(1H, br), 5.97(2H, s),
 6.82(2H, s), 6.95(1H, s), 7.54(1H, d, J=8.4Hz),
 7.95(1H, dd, J=8.4Hz, 1.6Hz), 8.78(1H, d, J=1.6Hz), 9.04(1H, br)

実施例 170

2-(2-メトキシエトキシ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-メトキシキナゾリン



・分子式 ; $C_{20}H_{21}N_3O_5$ (383)

・収率 (%) ; 68

・融点 (°C) ; 118 ~ 119

・Mass ; 384 (M+1)⁺

・NMR δ (DMSO- d_6) ;

3.26(3H, s), 3.60(2H, t, J=4.8Hz), 3.61(3H, s), 4.33(2H, t, J=4.8Hz),

4.63(2H, d, J=6.0Hz), 5.95(2H, s), 6.81(1H, d, J=7.6Hz),

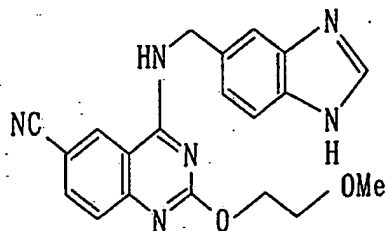
6.84(1H, dd, J=7.6Hz, 0.4Hz), 6.91(1H, d, J=0.4Hz),

7.29(1H, dd, J=8.8Hz, 2.8Hz), 7.40(1H, d, J=8.8Hz), 7.63(1H, d, J=2.8Hz),

8.62(1H, br)

実施例 171

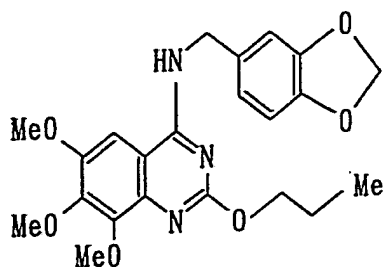
2-(2-メトキシエトキシ)-4-(ベンズイミダゾール-5-イル)メチルアミノ-6-シアノキナゾリン



- ・ 分子式 ; $C_{20}H_{13}N_6O_2$ (374)
- ・ 収率 (%) ; 68
- ・ 融点 ($^{\circ}C$) ; 267 (分解)
- ・ Mass ; 375 ($M+1$)⁺
- ・ NMR δ (DMSO- d_6) ;
 3.21(3H, s), 3.60(2H, s), 4.40(2H, s), 4.82(2H, s), 7.17~7.66(4H, m),
 7.94(1H, d, $J=9.6$ Hz), 8.16(1H, s), 8.81(1H, s), 9.15(1H, br)

実施例 172

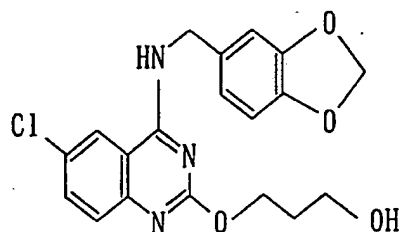
2-プロポキシ-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキノリン



- ・ 分子式 ; $C_{22}H_{25}N_3O_6$
- ・ 収率 (%) ; 6
- ・ 融点 ($^{\circ}C$) ; 122 ~ 123
- ・ Mass ; 428 ($M+H$)⁺
- ・ NMR δ ($CDCl_3$) ;
 1.05(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.89(2H, m), 3.90(3H, s), 4.03(3H, s),
 4.13(3H, s), 4.41(2H, t, $J=7.0$ Hz), 4.76(2H, d, $J=5.2$ Hz), 5.49(1H, brs),
 5.97(2H, s), 6.60(1H, s), 6.80(1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.87(1H, d, $J=8.0$ Hz),
 6.90(1H, s)

実施例 173

2 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル)
アミノ - 6 - クロロキナゾリン



・分子式 ; $C_{19}H_{18}N_2O_4Cl$ (387.5)

・収率 (%) ; 60

・融点 (°C) ; 118 ~ 120

・Mass ; 388 (M+1)⁺

・NMR δ (CDCl₃) ;

2.02(2H, tt, J=5.6Hz, 5.6Hz), 3.70(2H, t, J=5.6Hz), 3.95(1H, br),

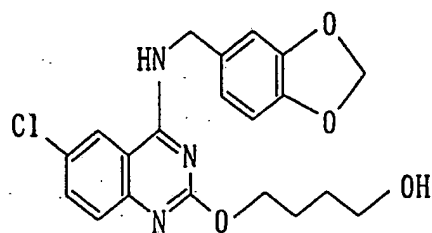
4.66(2H, t, J=5.6Hz), 4.71(2H, d, J=5.2Hz), 5.95(2H, s), 6.08(1H, br),

6.77(1H, d, J=8.0Hz), 6.83(1H, d, J=8.0Hz), 6.85(1H, s),

7.51(1H, d, J=8.8Hz), 7.56(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 7.61(1H, d, J=2.0Hz)

実施例 174

2 - (4 - ヒドロキシブトキシ) - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル)
アミノ - 6 - クロロキナゾリン

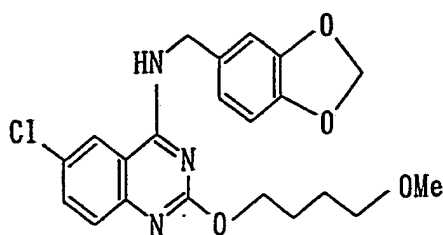


・分子式 ; $C_{20}H_{20}N_2O_4Cl$ (401.5)

- ・収率 (%) ; 23
- ・融点 (°C) ; 121 ~ 124
- ・Mass ; 402 (M+1)⁺
- ・NMR δ (CDCl₃) ;
 - 1.47~1.73(4H, m), 3.40~3.47(2H, m), 4.20(2H, t, J=6.7Hz),
 - 4.55(2H, d, J=5.2Hz), 5.72(2H, s), 6.56(1H, d, J=8.0Hz),
 - 6.66(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 6.71(1H, d, J=1.6Hz), 7.30(2H, s),
 - 7.88(1H, brt, J=5.2Hz), 7.99(1H, s)

実施例 175

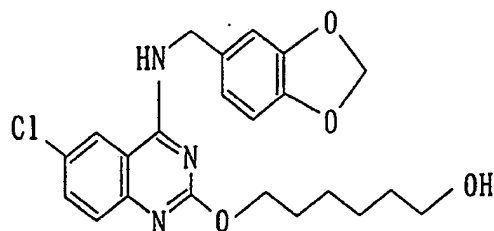
2-(4-メトキシブトキシ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ア
ミノ-6-クロロキナゾリン



- ・分子式 ; C₂₁H₂₂N₂O₄Cl (415.5)
- ・収率 (%) ; 26
- ・融点 (°C) ; 120 ~ 123
- ・Mass ; 416 (M+1)⁺
- ・NMR δ (CDCl₃) ;
 - 1.77(2H, tt, J=8.8Hz, 6.8Hz), 1.90(2H, tt, J=8.8Hz, 6.8Hz), 3.34(3H, s),
 - 3.44(2H, t, J=6.8Hz), 4.44(2H, t, J=6.8Hz), 4.72(2H, d, J=5.2Hz),
 - 5.71(1H, br), 5.96(2H, s), 6.79(1H, d, J=8.0Hz),
 - 6.84(1H, dd, J=8.0Hz, 1.8Hz), 6.87(1H, d, J=1.8Hz), 7.53~7.59(3H, m)

実施例 176

2 - (6 - ヒドロキシヘキシルオキシ) - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベン
ジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン



・分子式 ; $C_{22}H_{24}N_3O_4Cl$ (429.5)

・収率 (%) ; 66

・融点 (°C) ; 144 ~ 146

・Mass ; 430 (M+1)⁺

・NMR δ (CDCl₃) ;

1.14~1.40(6H, m), 1.58~1.64(2H, m), 3.06(1H, br), 3.38(2H, br),

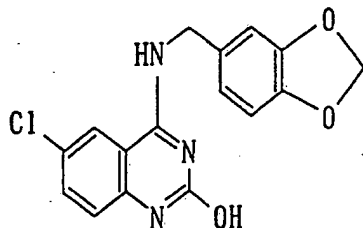
4.17(2H, t, J=6.8Hz), 4.52(2H, d, J=5.6Hz), 5.73(2H, s),

6.56(1H, d, J=8.0Hz), 6.66(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz),

6.71(1H, d, J=1.6Hz), 7.30(2H, s), 7.85(1H, br), 7.96(1H, s)

実施例 177

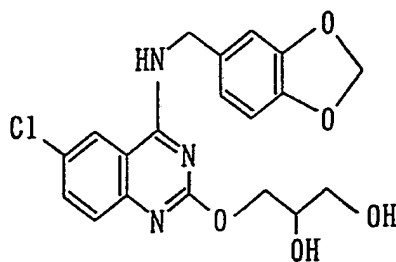
2 - ヒドロキシ - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - クロ
ロキナゾリン



- ・ 分子式 : $C_{16}H_{12}N_3O_3Cl$ (329.5)
- ・ 融点 (°C) : 257 (分解)
- ・ NMR δ (DMSO- d_6) :
 4.668(2H, d, $J=5.6$ Hz), 5.967(2H, s), 6.846~6.905(2H, m),
 6.995(1H, s), 7.821~7.859(2H, m), 8.508(1H, s), 10.103(1H, br),
 11.916(1H, s)

実施例 178

2-(2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン



5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン 300mgとジメチルホルムアミド 5mlの混合物に水素化ナトリウム 100mgを加え、80°Cに加熱して発泡がおさまったら、2,6-ジクロル-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノキナゾリン 300mgを結晶のまま加え、その後 140°C、2時間加熱した。冷後水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル-ベンゼン系溶媒でシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2-(2-フェニル-1,3-ジオキサ-5-イル)オキシ-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリンを 118mg得た。この化合物 100mgを常法により濃塩酸-エタノールで加水分解したところ、転移して標題化合物60mgを得た。

- ・ 分子式 : $C_{19}H_{18}ClN_3O_5$
- ・ 収率 (%) : 73

・融点 (°C) ; 106 ~ 107

・Mass ; 404(MH⁺)

・NMR δ (DMSO-d₆) ;

3.42(2H, t, J=5.7Hz), 3.79(1H, sextet, J=5Hz),

4.17(1H, dd, J=6.6Hz, 11.0Hz), 4.31(1H, dd, J=4.2Hz, 11.0Hz),

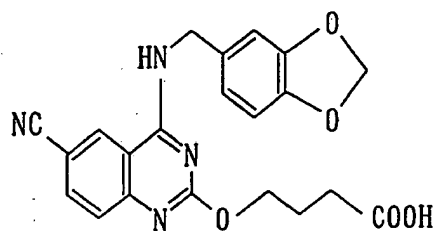
4.63(2H, d, J=5.7Hz), 4.66(1H, t, J=6.0Hz), 4.94(1H, d, J=5.3Hz),

5.98(2H, s), 6.85(2H, s), 6.95(1H, s), 7.49(1H, d, J=9.0Hz),

7.68(1H, dd, J=2.4Hz, 9.0Hz), 8.37(1H, d, J=2.4Hz), 8.83(1H, t, J=5.7Hz)

実施例 179

2 - (3 - カルボキシプロピル) オキシ - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - シアノキナゾリン



オキザリルクロリド 150 μ l と塩化メチレン 15ml の混合物をドライアイス-アセトン浴で冷却しておき、まずジメチルスルホキシド 250 μ l をゆっくり滴下し、次いで 10 分後同温で 2 - (2 - ヒドロキシエチル) オキシ - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - シアノキナゾリン 500mg のジメチルスルホキシド 1ml に溶解した溶液を滴下し、さらに 10 分後同温で N, N - ジイソプロピルエチルアミン 1.4ml を滴下した。同温で 10 分間攪拌した後、室温に戻し、20 分後にエトキシカルボニルメチレントリフェニルホスホラン 600mg を結晶のまま加え、30 分間反応させた。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル-ベンゼン系溶媒でシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2 - (3 -

エトキシカルボニル-2-プロペニル) オキシ-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ-6-シアノキナゾリン (cis/trans mixture) を400mg 得た。

上記化合物全量を酢酸エチル30mlに溶解し、10%パラジウム-炭素を触媒に用いて常圧接触還元し、酢酸エチル-ベンゼン系溶媒でシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2-(3-エトキシカルボニルプロピル) オキシ-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ-6-シアノキナゾリン (飽和エステル) を 250mg得た。

上記飽和エステル 250mgをエタノール50mlに溶解し、1 N水酸化ナトリウム水溶液 1.7mlを加え、室温で10時間、次いで40℃で2時間反応し、冷後、1 N塩酸水 1.7mlを加えて中和し、さらに水を加えて生じた結晶を濾取した。これをエタノール-水で再結晶し、標題化合物 200mgを得た。

・分子式 : $C_{21}H_{18}N_4O_6$ (406.398)

・収率 (%) : 86

・融点 (°C) : >290

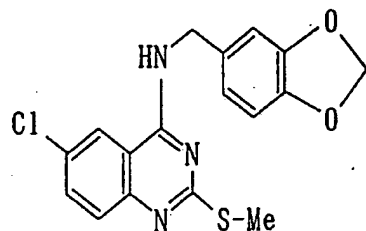
・Mass : 407(MH⁺)

・NMR δ (DMSO) :

1.93(2H, quintet, J=7Hz), 2.35(2H, t, J=7.3Hz), 4.32(2H, t, J=6.6Hz),
4.64(2H, d, J=5.7Hz), 5.98(2H, s), 6.87(2H, s), 6.97(1H, s),
7.56(1H, d, J=8.8Hz), 7.96(1H, dd, J=1.8Hz, 8.8Hz), 8.80(1H, d, J=1.8Hz),
9.05(1H, t, J=5.7Hz)

実施例 180

2-メチルチオ-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ-6-クロ
ロキナゾリン



2, 6-ジクロロ-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノキナゾリン 1 g に N, N-ジメチルホルムアミド 20ml、ナトリウムチオメトキシド 221 mg を加え 110℃ で 1 時間攪拌した。1 N 塩酸を加え中和し、室温で 1 時間攪拌した後、水を加えた。析出した結晶を濾取し、標題化合物 780mg を得た。

・分子式 ; $C_{17}H_{14}ClN_3O_2S$

・収率 (%) ; 76

・融点 (°C) ; 214 ~ 216

・Mass m/e ; 360(M+1)

・NMR δ (CDCl₃) ;

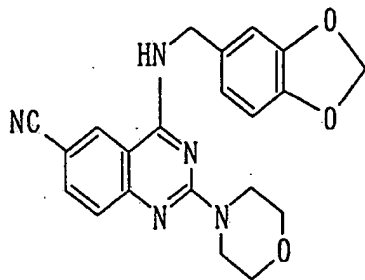
2.66(3H, s), 4.85(2H, d, J=5.6Hz), 5.93(2H, s), 6.73(1H, d, J=8.0Hz),

6.89(1H, d, J=8.0Hz), 6.93(1H, s), 7.64(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz),

8.16(1H, d, J=8.8Hz), 8.77(1H, d, J=2.0Hz)

実施例 181

2-モルホリノ-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ-6-シア
ノキナゾリン



2-クロロ-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-シアノ
キナゾリン 338mg、モルホリン 435mg及びイソプロピルアルコール20mlの混合物
を3時間加熱還流した。加熱したまま水30mlを加え、沈殿物を濾取した。沈殿物
を水30ml及び酢酸エチル30mlで洗滌し、標題化合物を 310mg得た。

・分子式 ; $C_{21}H_{19}N_5O_3$ (389)

・収率(%) ; 80

・融点(°C) ; 270 ~ 272 (分解)

・Mass ; 390 (M+1)⁺

・NMR δ (DMSO-d₆) ;

3.57~3.61(4H, m), 3.73~3.79(4H, m), 4.57(2H, d, J=5.6Hz),

5.95(2H, s), 6.82(1H, d, J=8.0Hz), 6.85(1H, d, J=8.0Hz), 6.93(1H, s),

7.27(1H, d, J=8.8Hz), 7.74(1H, dd, J=8.8Hz, 1.6Hz), 8.56(1H, d, J=1.6Hz),

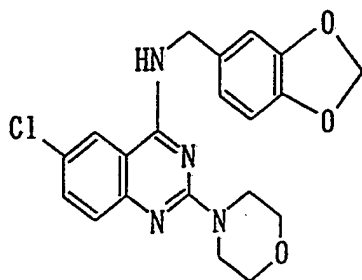
8.75(1H, brt, J=5.6Hz)

実施例 182 ~ 183

実施例 181 の方法に準じて以下の化合物を合成した。

実施例 182

2-モルホリノ-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロ
ロキナゾリン



・分子式 ; $C_{20}H_{19}N_4O_3Cl$ (398.850)

- 収率 (%) ; 96
- 融点 (°C) ; 208 ~ 209
- Mass ; 399 (MH)⁺
- NMR δ (DMSO-d₆) ;

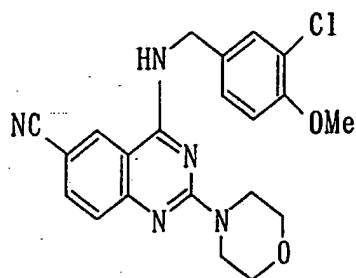
3.61(4H, t, J=5Hz), 3.72(4H, t, J=5Hz), 4.58(2H, d, J=5.7Hz),

5.97(2H, s), 6.85(2H, s), 6.95(1H, s), 7.28(1H, d, J=9.0Hz),

7.51(1H, dd, J=2.4Hz, 9.0Hz), 8.18(1H, d, J=2.4Hz), 8.60(1H, t, J=5.7Hz)

実施例 183

2-モルホリノ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シア
ノキナゾリン



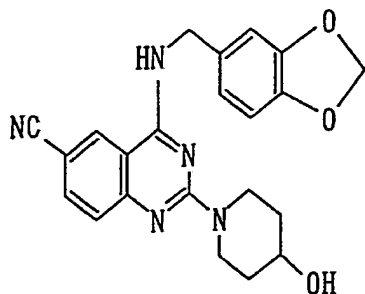
- 分子式 ; C₂₁H₂₀N₅O₂Cl (407.5)
- 収率 (%) ; 51
- 融点 (°C) ; 222 ~ 223
- Mass ; 410 (M+1)⁺
- NMR δ (DMSO-d₆) ;

3.56~3.61(4H, m), 3.74~3.80(4H, m), 3.80(3H, s),

4.58(2H, d, J=5.2Hz), 7.27~7.32(2H, m), 7.44(1H, d, J=1.6Hz),

7.75(1H, dd, J=8.8Hz, 1.6Hz), 8.55(1H, d, J=1.6Hz),

8.80(1H, brt, J=5.2Hz)

実施例 1842-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)
アミノ-6-シアノキナゾリン

2-クロロ-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-シアノキナゾリン 339mg、4-ヒドロキシピペリジン 500mg及びN,N-ジメチルホルムアミド20mlの混合物を5時間加熱還流した。反応液を水50ml中に注ぎ、酢酸エチル50mlを加え、不溶物を濾去した。濾液の有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して結晶性残渣を得た。この残渣をクロロホルムで洗滌し、標題化合物を145mg 得た。

・分子式 : $C_{22}H_{21}N_5O_3$ (403)

・収率(%) : 36

・融点(°C) : 229

・Mass : 404 (M+1)⁺

・NMR δ (DMSO-d₆) :

1.19~1.30(2H, m), 1.64~1.77(2H, m), 3.21~3.30(2H, m),

3.63~3.75(1H, m), 4.34~4.38(2H, m), 4.55(2H, d, J=5.6Hz),

4.66(1H, d, J=4.0Hz), 5.94(2H, s), 6.80~6.86(2H, m),

6.93(1H, d, J=0.8Hz), 7.24(1H, d, J=8.4Hz), 7.70(1H, dd, J=8.4Hz, 1.6Hz),

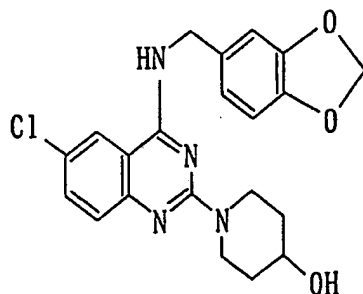
8.52(1H, d, J=1.6Hz), 8.70(1H, br)

実施例 185 ~ 191

実施例 184 の方法に準じて以下の化合物を得た。

実施例 185

2 - (4 - ヒドロキシピペリジノ) - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル)
- アミノ - 6 - クロロキナゾリン



・分子式 ; $C_{21}H_{21}N_4O_3Cl$ (412.877)

・収率 (%) ; 56

・融点 (°C) ; 157 ~ 158

・Mass ; 413(MH⁺)

・NMR δ (DMSO-d₆) ;

1.2~1.3(2H, m), 1.6~1.8(2H, m), 3.1~3.2(2H, m), 3.6~3.7(1H, m),

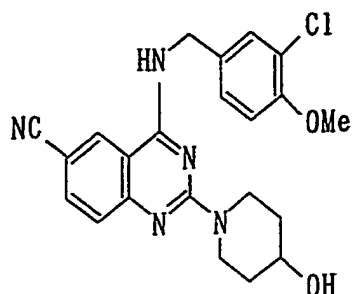
4.3~4.4(2H, m), 4.55(2H, d, J=5.7Hz), 4.65(1H, d, J=4.4Hz),

5.96(2H, s), 6.84(2H, s), 6.95(1H, s), 7.24(1H, d, J=9.0Hz),

7.47(1H, dd, J=2.4Hz, 9.0Hz), 8.13(1H, d, J=2.4Hz), 8.53(1H, t, J=5.7Hz)

実施例 186

2 - (4 - ヒドロキシピペリジノ) - 4 - (3 - クロロ - 4 - メトキシベンジル)
アミノ - 6 - シアノキナゾリン



・分子式 ; $C_{22}H_{22}N_5O_2Cl$ (423.5)

・収率 (%) ; 80

・融点 (°C) ; 207 ~ 208

・Mass ; 424 (M+1)⁺

・NMR δ (DMSO- d_6) ;

1.18~1.30(2H, m), 1.65~1.76(2H, m), 3.21~3.33(2H, m), 3.30(3H, s),

3.64~3.72(1H, m), 4.29~4.37(2H, m), 4.57(2H, d, J=5.6Hz),

4.66(1H, d, J=1.8Hz), 7.07(1H, d, J=8.4Hz), 7.24(1H, d, J=8.8Hz),

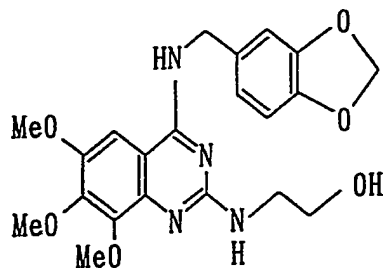
7.29(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz), 7.43(1H, d, J=2.0Hz),

7.71(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 8.51(1H, d, J=2.0Hz),

8.74(1H, brt, J=1.8Hz)

実施例 187

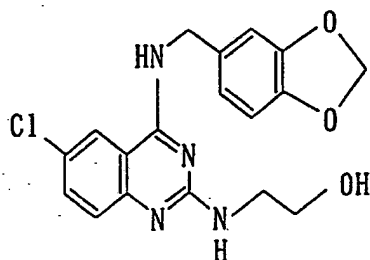
2-(2-(2-ヒドロキシエチル)アミノ-4-(3,4-メチレンジオキシベンジ
ル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキノズリン



- ・ 分子式 ; $C_{21}H_{24}N_4O_6$
- ・ 収率 (%) ; 38
- ・ 融点 (°C) ; アモルファス
- ・ Mass ; 429(M+H)⁺
- ・ NMR δ (CDCl₃) ;
 3.60(2H, m), 3.88(3H, s & 1H, m), 3.99(3H, s), 4.01(3H, s),
 4.67(2H, d, J=5.6Hz), 5.32(1H, brs), 5.53(1H, brs), 5.97(2H, s),
 6.55(1H, s), 6.80(1H, d, J=8.0Hz), 6.85(1H, d, J=8.0Hz), 6.89(1H, s) .

実施例 188

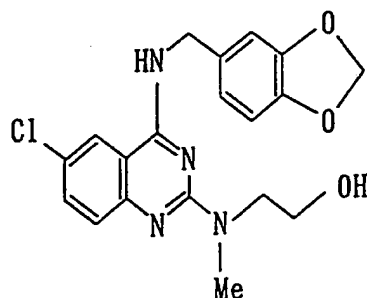
2-(2-ヒドロキシエチル)アミノ-4-(3,4-メチレンジオキシベンジ
ル)アミノ-6-クロロキナゾリン



- ・ 分子式 ; $C_{18}H_{17}N_4O_3Cl$
- ・ 収率 (%) ; 47
- ・ 融点 (°C) ; 138 ~ 139
- ・ Mass m/e ; 373(M+1)
- ・ NMR δ (CDCl₃(+DMSO-d₆)) ;
 3.60(2H, m), 3.79(2H, t, J=4.8Hz), 4.65(2H, d, J=5.2Hz), 5.94(2H, s),
 6.76(1H, d, J=8.0Hz), 6.85(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 6.90(1H, d, J=2.0Hz),
 7.34(1H, d, J=8.8Hz), 7.44(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 8.02(2H, brs)

実施例 189

2 - [N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルアミノ] - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン



・ 分子式 : $C_{19}H_{19}N_4O_3Cl$

・ 収率 (%) : 48

・ 融点 (°C) : 146 ~ 148

・ Mass m/e : 387(M+1)

・ NMR δ (CDCl₃ (+DMSO-d₆)) :

3.27(3H, s), 3.82(2H, t, J=4.8Hz), 3.89(2H, t, J=4.8Hz),

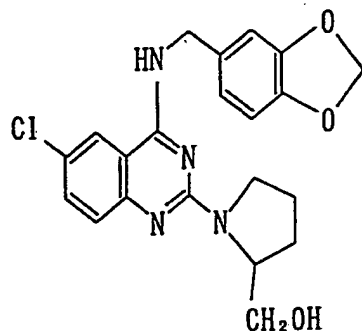
4.67(2H, d, J=5.6Hz), 5.95(2H, s), 6.77(1H, d, J=8.0Hz),

6.86(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 6.90(1H, d, J=1.6Hz), 7.43(2H, m),

7.76(1H, brs)

実施例 190

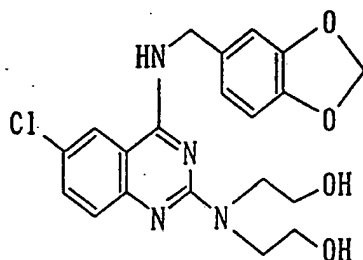
2 - (2 - ヒドロキシメチルピロリジン - 1 - イル) - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン



- ・分子式 ; $C_{21}H_{21}N_4O_3Cl$ (412.877)
- ・収率 (%) ; 70
- ・融点 ($^{\circ}C$) ; 182 ~ 183
- ・Mass ; 413(MH⁺)
- ・NMR δ (DMSO- d_6) ;
 - 1.8~2.0(4H, br 2 peaks), 3.4~3.7(3H, br 2 peaks),
 - 4.1~4.2(1H, brs), 4.58(2H, d, J=5.8Hz), 5.96(2H, s),
 - 6.84(1H, d, J=8.0Hz), 6.88(1H, dd, J=1.3Hz, 8.0Hz),
 - 6.96(1H, d, J=1.3Hz), 7.23(1H, d, J=8.8Hz),
 - 7.47(1H, dd, J=2.4Hz, 8.8Hz), 8.15(1H, d, J=2.4Hz), 8.4~8.6(1H, brs)

実施例 191

2-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン



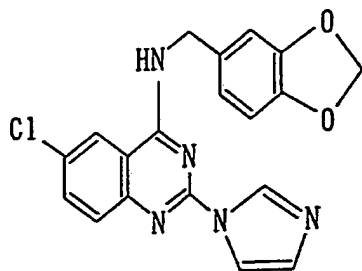
- ・分子式 ; $C_{20}H_{21}N_4O_4Cl$ (416.865)
- ・収率 (%) ; 56
- ・融点 ($^{\circ}C$) ; 167 ~ 168
- ・Mass ; 417(MH⁺)
- ・NMR δ (DMSO- d_6) ;
 - 3.5~3.7(8H, br 2 peaks), 4.56(2H, d, J=5.7Hz), 5.96(2H, s),
 - 6.85(2H, s), 6.93(1H, s), 7.22(1H, d, J=9.0Hz),

7.47(1H, dd, J=2.4Hz, 9.0Hz), 8.15(1H, d, J=2.4Hz),

8.55(1H, brt, J=5.7Hz)

実施例 192

2-(1-イミダゾリル)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ
-6-クロロキナゾリン



水素化ナトリウム66mgのジメチルホルムアミド6ml懸濁液に0℃でイミダゾール103mgを加え10分間攪拌した。室温にて2,6-ジクロロ-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン500mgを加え、100℃で20分間攪拌した。水を加え、析出した結晶を濾取し、水、エタノール-アセトンで順次洗浄し、標題化合物325mgを得た。

・分子式 ; $C_{19}H_{14}N_5O_2Cl$

・収率(%) ; 59

・融点(℃) ; 275 ~ 276 (分解)

・Mass m/e ; 380(M+1)

・NMR δ (DMSO- d_6) ;

4.74(2H, d, J=5.6Hz), 5.96(2H, s), 6.85(1H, d, J=8.0Hz),

6.95(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 7.03(1H, d, J=1.6Hz), 7.08(1H, d, J=1.2Hz),

7.68(1H, d, J=8.8Hz), 7.78(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.94(1H, d, J=1.2Hz),

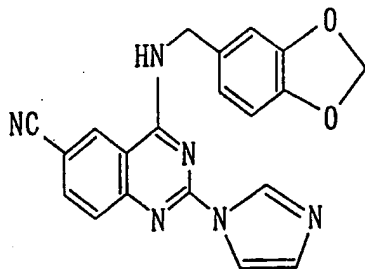
8.47(1H, d, J=2.4Hz), 8.58(1H, t, J=2.4Hz), 9.28(1H, t, J=5.6Hz)

実施例 193～197

実施例 192 の方法に準じて以下の化合物を得た。

実施例 193

2 - (イミダゾール-1-イル) - 4 - (3, 4-メチレンジオキシベンジル)
アミノ-6-シアノキナゾリン



・ 分子式 ; $C_{20}H_{14}N_6O_2$ (370)

・ 収率 (%) ; 81

・ 融点 (°C) ; > 290

・ Mass ; 371 (M+1)⁺

・ NMR δ (DMSO- d_6) ;

4.74(2H, d, J=6.0Hz), 5.95(2H, s), 6.86(1H, d, J=8.0Hz),

6.95(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 7.04(1H, d, J=1.6Hz),

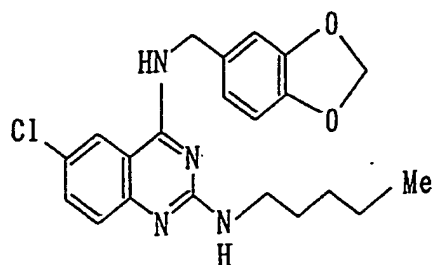
7.09(1H, d, J=1.6Hz), 7.73(1H, d, J=8.4Hz), 7.95(1H, d, J=1.6Hz),

8.06(1H, dd, J=8.4Hz, 1.6Hz), 8.61(1H, d, J=1.6Hz), 8.87(1H, d, J=1.6Hz),

9.47(1H, brt, J=6.0Hz)

実施例 194

2-ベンチルアミノ-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-
クロロキナゾリン



・ 分子式 ; $C_{21}H_{23}N_4O_2Cl$

・ 収率 (%) ; 97

・ 融点 (°C) ; 194 ~ 195

・ Mass m/e ; 399(M+1)

・ NMR δ (CDCl₃) ;

0.86(3H, t, J=7.2Hz), 1.29(4H, m), 1.58(2H, quintet, J=6.8Hz),

3.47(2H, q, J=6.8Hz), 4.78(2H, d, J=5.6Hz), 5.87(2H, s),

6.66(1H, d, J=8.0Hz), 6.89(1H, d, J=8.0Hz), 6.94(1H, s),

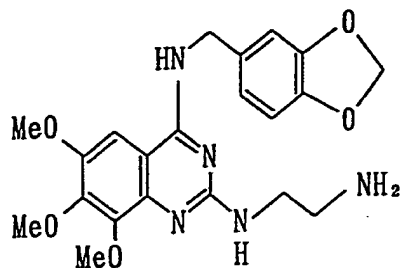
7.26(1H, d, J=8.8Hz), 7.41(1H, d, J=8.8Hz), 7.90(1H, t, J=5.6Hz),

8.55(1H, s), 9.53(1H, brs)

実施例 195

2-(2-アミノエチル)アミノ-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)

アミノ-6,7,8-トリメトキシキナゾリン



・分子式 ; $C_{21}H_{25}N_5O_5$

・収率 (%) ; 87

・融点 (°C) ; アモルファス

・Mass ; 428(M+H)⁺

・NMR δ (CDCl₃) ;

1.44(2H, s), 2.93(2H, t, J=6.0Hz), 3.57(2H, brs), 3.88(3H, s),

4.00(3H, s), 4.07(3H, s), 4.70(2H, d, J=4.8Hz), 5.16(1H, brs),

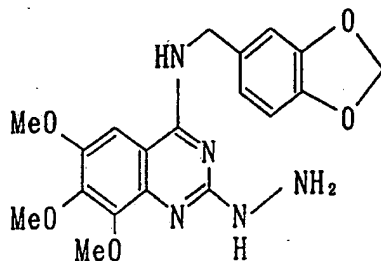
5.51(1H, brs), 5.96(2H, s), 6.56(1H, s), 6.80(1H, d, J=8.0Hz),

6.86(1H, d, J=8.0Hz), 6.90(1H, s)

実施例 196

2-ヒドラジノ-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6,7,

8-トリメトキシキノリン



・分子式 ; $C_{19}H_{21}N_5O_5$

・収率 (%) ; 12

・融点 (°C) ; 油状物質

・Mass ; 400(M+H)⁺

・NMR δ (CDCl₃) ;

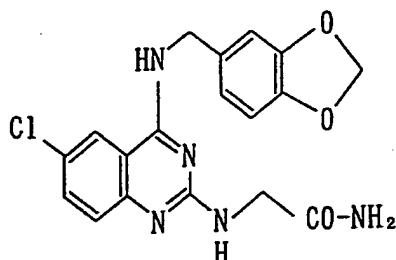
3.88(3H, s), 3.99(3H, s), 4.05(3H, s), 4.66(2H, d, J=3.6Hz),

5.92(2H, s), 6.75(1H, d, J=8.0Hz), 6.83(1H, d, J=8.0Hz), 6.87(1H, s),

7.04(2H, brs)

実施例 197

2 - (カルバモイルメチル) アミノ - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル)
アミノ - 6 - クロロキナゾリン



・ 分子式 ; $C_{18}H_{16}N_5O_3Cl$

・ 収率 (%) ; 63

・ 融点 (°C) ; 259 ~ 260 (分解)

・ Mass m/e ; 386(M+1)

・ NMR δ (DMSO- d_6) ;

4.02(2H, d, J=4.8Hz), 4.66(2H, d, J=5.6Hz), 5.97(2H, s),

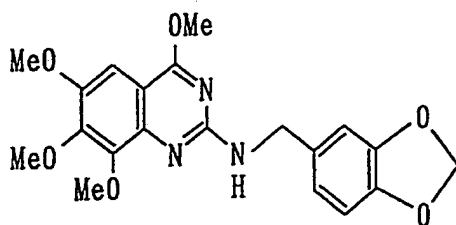
6.86(1H, d, J=8.0Hz), 6.91(1H, d, J=8.0Hz), 6.99(1H, s), 7.19(1H, s),

7.50(1H, d, J=8.8Hz), 7.61(1H, s), 7.83(1H, d, J=8.8Hz), 8.09(1H, brs),

8.49(1H, brs), 10.03(1H, brs)

実施例 198

2 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 4, 6, 7, 8 - テトラメ
トキシキナゾリン



2-クロロ-4, 6, 7, 8-テトラメトキシキナゾリン1.00 g (3.51ミリモル)、ピペロニルアミン0.60 g (3.97ミリモル)、炭酸ナトリウム0.60 gをイソプロピルアルコール30mlに混合し、一昼夜加熱還流する。反応液を減圧下溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-n-ヘキサン）により精製し、標題化合物の油状物質0.12 gを得た。

・分子式 ; $C_{20}H_{21}N_3O_6$

・収率 (%) ; 9

・融点 (°C) ; 油状物質

・NMR δ (CDCl₃) ;

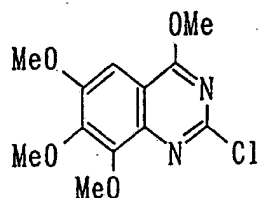
3.91(3H, s), 4.02(3H, s), 4.04(6H, s), 4.63(2H, d, J=6.0Hz),

5.30(1H, brs), 5.93(2H, s), 6.75(1H, d, J=8.0Hz),

6.86(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 6.92(1H, d, J=1.6Hz), 7.06(1H, s)

実施例 199

2-クロロ-4, 6, 7, 8-テトラメトキシキナゾリン



2, 4-ジクロロ-6, 7, 8-トリメトキシキナゾリン5.00 g (17.3ミリモル)をメタノール 100mlに懸濁させ、水素化ナトリウム 1.5 gを徐々に加えた後、加熱還流する。数時間後、反応液を減圧濃縮し、水を加えて析出晶を濾取し、水で洗い、風乾して、標題化合物の淡桃色晶4.80 gを得た。

・収率 (%) ; 97

・融点 (°C) ; 119 ~ 120

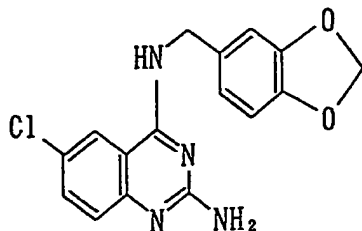
・Mass ; 285(M+1)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) ;

3.98(3H, s), 4.06(3H, s), 4.12(3H, s), 4.19(3H, s), 7.17(1H, s)

実施例 200

2-アミノ-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン



2,6-ジクロロ-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノキナゾリン 2.0gを圧力容器内のエタノール性アンモニア50ml中、120℃で18時間加熱した。冷却後、減圧下反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール(9:1)で溶出し、標題化合物を830mg得た。

・ 分子式 ; C₁₆H₁₃N₄O₂Cl

・ 収率(%) ; 44

・ 融点(℃) ; 285 (分解)

・ Mass ; 329 (M+1)⁺

・ NMR δ (CDCl₃) ;

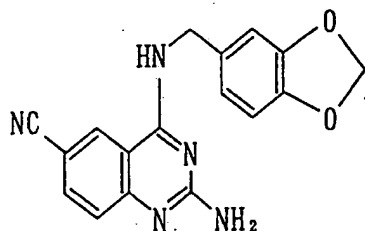
4.67(2H, d, J=5.6Hz), 4.98(2H, br), 5.74(1H, br), 5.96(2H, s),

6.78(1H, d, J=7.6Hz), 6.83(1H, dd, J=7.6Hz, 1.6Hz), 6.86(1H, d, J=1.6Hz),

7.38(1H, d, J=9.6Hz), 7.46~7.49(2H, m)

実施例 201

2-アミノ-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-シアノキノ

ナゾリン

実施例 199～200の方法に準じて標題化合物を得た。

・分子式 : $C_{17}H_{13}N_5O_2$ (319)

・収率 (%) : 60

・融点 (°C) : 284 (分解)

・Mass : 320 (M+1)⁺

・NMR δ (CDCl₃) :

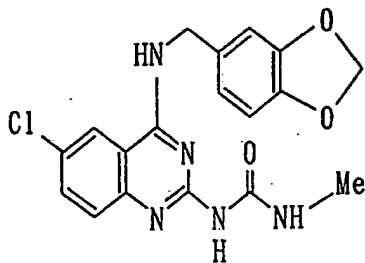
4.31(2H, d, J=5.6Hz), 5.25(2H, brs), 5.58(2H, s), 6.40(1H, d, J=7.6Hz),

6.51(1H, dd, J=7.6Hz, 1.2Hz), 6.57(1H, d, J=1.2Hz), 6.95(1H, d, J=8.4Hz),

7.25(1H, dd, J=8.4Hz, 1.6Hz), 8.00(1H, br), 8.20(1H, d, J=1.6Hz)

実施例 202

2-(メチルカルバモイル)アミノ-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)
アミノ-6-クロロキナゾリン



2-アミノ-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロ
キナゾリン 500mgにジメチルスルホキシド 4 ml、イソシアン酸メチル 260mgを加

え、50℃で3時間攪拌した。過剰のイソシアン酸メチルを減圧留去後、クロロホルム、水を加え、濾過し、その濾液をクロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を水で2回洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ベンゼン-アセトン）で精製し、さらに再結晶（ベンゼン-クロロホルム-エタノール）し、標題化合物72mgを得た。

・分子式 ; $C_{18}H_{16}N_5O_3Cl$

・収率(%) ; 12

・融点(℃) ; 245 ~ 247

・Mass m/e ; 386(M+1)

・NMR δ (DMSO- d_6) ;

2.75(3H, d, J=4.4Hz), 4.56(2H, d, J=6.0Hz), 5.95(2H, s),

6.82(1H, d, J=8.4Hz), 6.92(1H, d, J=8.4Hz), 7.11(1H, s),

7.56(1H, d, J=8.8Hz), 7.67(1H, dd, J=8.8Hz, 1.6Hz), 8.27(1H, d, J=1.6Hz),

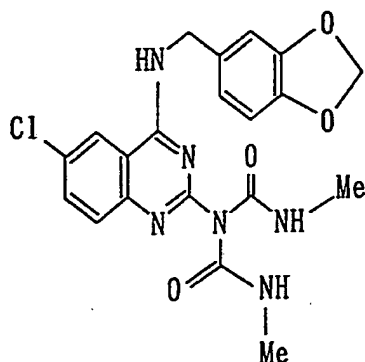
8.90(1H, t, J=6.0Hz), 9.20(1H, s), 9.38(1H, d, J=4.4Hz)

実施例 203 ~ 204

実施例 202 の方法に準じて以下の化合物を得た。

実施例 203

2-ビス(メチルカルバモイル)アミノ-4-(3, 4-メチレンジオキシベン
ジル)アミノ-6-クロロキナゾリン



・分子式 ; $C_{20}H_{19}N_5O_4Cl$

・収率 (%) ; 8

・収量 (mg) ; 45

・融点 (°C) ; 243 ~ 245

・Mass m/e ; 443(M+1)

・NMR δ (DMSO- d_6) ;

2.71(6H, d, J=4.8Hz), 4.53(2H, d, J=6.0Hz), 5.94(2H, s),

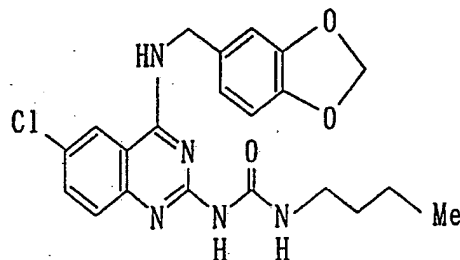
6.80(1H, d, J=8.0Hz), 6.85(1H, d, J=8.0Hz), 6.95(1H, s),

7.66(1H, d, J=8.8Hz), 7.72(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz),

8.32(1H, dd, J=2.0Hz), 8.85(1H, dd, J=4.8Hz), 9.01(1H, t, J=6.0Hz)

実施例 204

2 - (n-ブチルカルバモイル) アミノ - 4 - (3, 4-メチレンジオキシベン
ジル) アミノ - 6-クロロキナゾリン



・分子式 ; $C_{21}H_{22}N_5O_3Cl$

・収率 (%) ; 40

・融点 (°C) ; 209 ~ 210

・Mass m/e ; 428(M+1)

・NMR δ (DMSO- d_6) ;

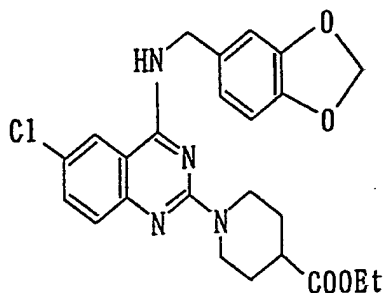
0.89(3H, t, J=7.2Hz), 1.33(2H, sextet, J=7.2Hz),

1.45(2H, quintet, J=7.2Hz), 3.18(2H, t, J=7.2Hz), 4.56(2H, d, J=6.0Hz),

5.95(2H, s), 6.83(1H, d, J=8.0Hz), 6.91(1H, d, J=8.0Hz), 7.09(1H, s),
 7.46(1H, d, J=8.8Hz), 7.66(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 8.27(1H, d, J=2.0Hz),
 8.90(1H, t, J=6.0Hz), 9.17(1H, s), 9.58(1H, t, J=7.2Hz)

実施例 205

2-(4-エトキシカルボニルピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン



実施例 92 で得られた 2,6-ジクロロ-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノキナゾリン 1g にイソニペコチン酸メチル 3.61g、トリエチルアミン 2.32g 及び 2-プロパノール 5ml を加え、100 分間還流した。クロロホルムで 2 回抽出し、合わせた有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣を再結晶 (エタノール-水) し、標題化合物 1.31g を得た。

・分子式 ; $C_{24}H_{25}ClN_4O_4$

・収率 (%) ; 97

・融点 (°C) ; 118 ~ 119

・Mass ; 469(M+1)

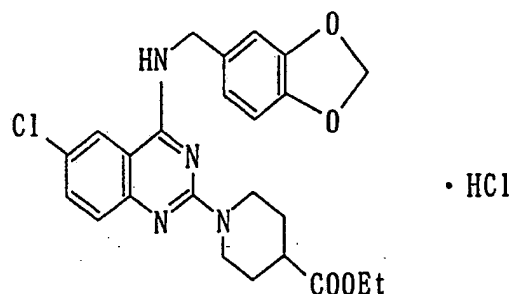
・NMR δ (DMSO- d_6) ;

1.18(3H, t, J=7.2Hz), 1.42(2H, m), 1.82(2H, m), 2.58(1H, m),
 2.98(2H, m), 4.06(2H, q, J=7.2Hz), 4.56(2H, d, J=5.6Hz), 4.62(2H, m),
 5.96(2H, s), 6.82(1H, d, J=8.0Hz), 6.86(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz),

6.94(1H, d, J=1.6Hz), 7.26(1H, d, J=9.2Hz), 7.48(1H, dd, J=9.2Hz, 2.4Hz),
8.15(1H, d, J=2.4Hz), 8.56(1H, brt, J=5.6Hz)

実施例 206

2 - (4 - エトキシカルボニルピペリジノ) - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシ
ベンジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン 塩酸塩



実施例 205 で得られた 2 - (4 - エトキシカルボニルピペリジノ) - 4 -
(3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリンから、エ
タノール - 塩酸 - エーテルを用い、標題化合物を得た。

・ 分子式 ; $C_{24}H_{25}ClN_4O_4 \cdot HCl$

・ 収率 (%) ; 97

・ 融点 (°C) ; 174 ~ 175

・ NMR δ (DMSO- d_6) ;

1.20(3H, t, J=7.2Hz), 1.59(2H, m), 1.97(2H, m), 2.75(1H, m),

3.31(2H, m), 4.09(2H, q, J=7.2Hz), 4.53(2H, m), 4.67(2H, d, J=5.6Hz),

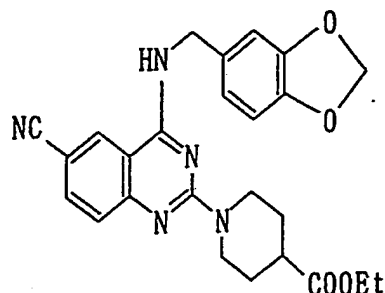
5.98(2H, s), 6.86(1H, d, J=8.0Hz), 6.90(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz),

7.01(1H, d, J=1.6Hz), 7.83(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 7.91(1H, d, J=8.8Hz),

8.52(1H, d, J=2.0Hz), 10.15(1H, brs), 12.28(1H, brs)

実施例 207

2 - (4 - エトキシカルボニルピペリジノ) - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシ

ベンジル) アミノ-6-シアノキナゾリン

2-クロロ-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-シアノキナゾリン 1 g にイソニペコチン酸エチル 3.71 g、トリエチルアミン 2.38 g 及び 2-プロパノール 10 ml を加え、1 時間還流した。反応液を室温まで冷やした後、析出した結晶を濾取した。水、エーテルで順次洗浄し、標題化合物 1.126 g を得た。

・分子式 : $C_{25}H_{25}N_5O_4$

・収率 (%) : 83

・融点 (°C) : 192 ~ 193

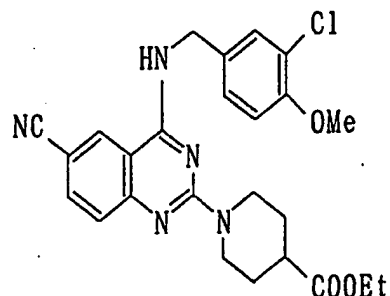
・Mass : 460(M+1)

・NMR δ (CDCl₃) :

1.26(3H, t, J=7.2Hz), 1.71(2H, m), 1.99(2H, m), 2.59(1H, m),
3.12(2H, brt, J=12.0Hz), 4.15(2H, q, J=7.2Hz), 4.67(2H, d, J=5.2Hz),
4.82(2H, dt, J=13.2Hz, 3.6Hz), 5.96(2H, s), 6.79(1H, d, J=8.0Hz),
6.85(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 6.88(1H, d, J=1.6Hz), 7.42(1H, brs),
7.61(1H, dd, J=8.8Hz, 1.6Hz), 7.84(1H, brs)

実施例 208

2-(4-エトキシカルボニルピペリジノ)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノキナゾリン



2-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノ
 キナゾリン 1 g にイソニペコチン酸エチル 3.5 g、トリエチルアミン 2.25 g 及び
 2-プロパノール 30 ml を加え、30 分間還流した。反応液を室温まで冷やした後、
 析出した結晶を濾取し、水、エタノールで順次洗浄し、標題化合物 1.13 g を得た。

・分子式 ; $C_{25}H_{26}N_5O_3Cl$

・収率 (%) ; 85

・融点 (°C) ; 202 ~ 203

・Mass ; 480(M+1)

・NMR δ (CDCl₃) ;

1.26(3H, t, J=7.2Hz), 1.72(2H, m), 1.99(2H, m), 2.59(1H, m),

3.13(2H, brt, J=11.2Hz), 3.90(3H, s), 4.15(2H, q, J=7.2Hz),

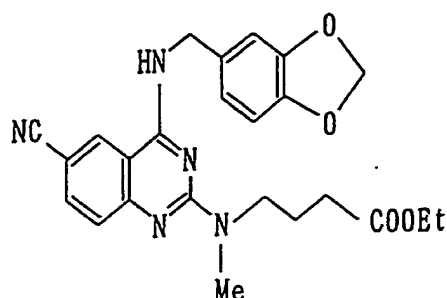
4.69(2H, d, J=5.6Hz), 4.80(2H, m), 6.91(1H, d, J=8.4Hz),

7.25(1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 7.42(1H, d, J=2.4Hz), 7.43(1H, brs),

7.61(1H, dd, J=8.8Hz, 1.6Hz), 7.87(1H, brs)

実施例 209

2-[N-(3-エトキシカルボニルプロピル)-N-メチルアミノ]-4-
 (3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-シアノキナゾリン



2-クロロ-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-シアノキナゾリン 400mgにN-メチル-4-アミノ酪酸エチル塩酸塩 858mg、トリエチルアミン 238mg及び2-プロパノール 4 ml、N,N-ジメチルホルムアミド 2 mlを加え、1時間還流した。室温まで冷やした後、反応液を濾過し、濾液を減圧下溶媒留去した。残渣を再結晶（エタノール-水）し、標題化合物 410mgを得た。

・分子式 ; $C_{24}H_{25}N_5O_4$

・収率 (%) ; 78

・融点 (°C) ; 152 ~ 153

・Mass ; 448(M+1)

・NMR δ (CDCl₃) ;

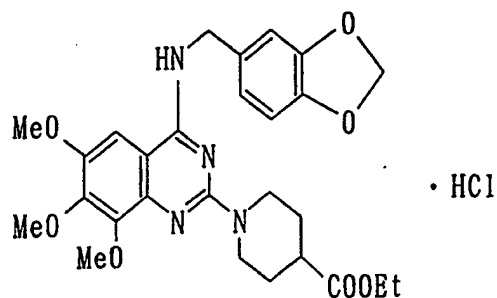
1.22(3H, t, J=6.8Hz), 1.97(2H, brs), 2.30(2H, brs), 3.24(3H, s),
3.75(2H, brs), 4.10(2H, q, J=6.8Hz), 4.68(2H, d, J=5.2Hz), 5.96(2H, s),
6.79(1H, d, J=8.0Hz), 6.84(1H, d, J=8.0Hz), 6.87(1H, s), 7.42(1H, brs),
7.60(1H, d, J=8.8Hz), 7.81(1H, brs)

実施例 210 ~ 221

実施例 205 ~ 209 の方法に準じて以下の化合物を得た。

実施例 210

2-(4-エトキシカルボニルピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキナゾリン 塩酸塩



・ 分子式 ; $C_{27}H_{32}N_4O_7 \cdot HCl$

・ 収率 (%) ; 65

・ 融点 (°C) ; 148 ~ 150

・ Mass ; 525(M+1)

・ NMR δ ($CDCl_3$) ;

1. 275(3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.76(2H, m), 2.03(2H, m), 2.63(1H, m),

3.38(2H, m), 3.99(3H, s), 4.08(3H, s), 4.12(3H, s),

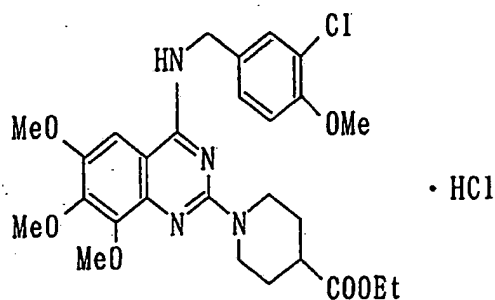
4.17(2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.28(2H, m), 4.63(2H, d, $J=6.0$ Hz), 5.88(2H, s),

6.68(1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.92(1H, dd, $J=8.0$ Hz, 1.6Hz), 6.97(1H, d, $J=1.6$ Hz),

8.23(1H, s), 9.38(1H, brs), 11.1(1H, s)

実施例 211

2 - (4 - エトキシカルボニルピペリジノ) - 4 - (3 - クロロ - 4 - メトキシ
ベンジル) アミノ - 6, 7, 8 - トリメトキシキナゾリン 塩酸塩



・ 分子式 ; $C_{27}H_{33}N_4O_6Cl \cdot HCl$

・ 収率 (%) ; 93

・ 融点 (°C) ; 177 ~ 178

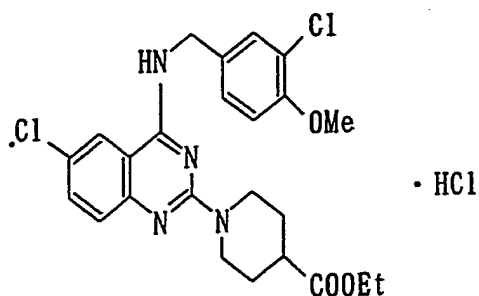
・ Mass ; 545(M+1)

・ NMR δ ($CDCl_3$) ;

1.27(3H, t, J=7.2Hz), 1.80(2H, m), 2.06(2H, m), 2.67(1H, m),
 3.40(2H, m), 3.82(3H, s), 3.98(3H, s), 4.07(3H, s), 4.11(3H, s),
 4.17(2H, q, J=7.2Hz), 4.27(2H, m), 4.65(2H, d, J=6.0Hz),
 6.84(1H, d, J=8.8Hz), 7.40(1H, d, J=2.0Hz), 7.48(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz),
 8.23(1H, s), 9.26(1H, s), 11.27(1H, brs)

実施例 2 1 2

2 - (4 - エトキシカルボニルピペリジノ) - 4 - (3 - クロロ - 4 - メトキシ
ベンジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン 塩酸塩



・ 分子式 ; $C_{24}H_{26}N_4O_3Cl_2 \cdot HCl$

・ 収率 (%) ; 97

・ 融点 (°C) ; 201 ~ 204

・ Mass ; 489(M+1)

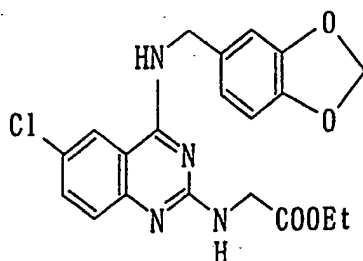
・ NMR δ ($DMSO-d_6$) ;

1.17(3H, t, J=7.2Hz), 1.56(2H, m), 1.93(2H, m), 2.71(1H, m),

3.30(2H, m), 3.80(3H, s), 4.06(2H, q, J=7.2Hz), 4.48(2H, m),
 4.66(2H, d, J=5.2Hz), 7.09(1H, d, J=8.4Hz), 7.34(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz),
 7.49(1H, d, J=2.0Hz), 7.83(2H, brs), 8.48(1H, brs), 10.8(1H, brs)

実施例 2 1 3

2 - (エトキシカルボニルメチル) アミノ - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベ
 ンジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン

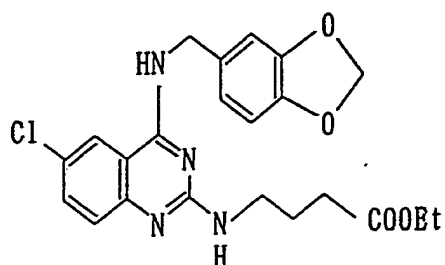


- ・ 分子式 ; $C_{20}H_{19}N_4O_4Cl$
- ・ 収率 (%) ; 55
- ・ 融点 (°C) ; 218 ~ 219 (分解)
- ・ Mass m/e ; 415(M+1)
- ・ NMR δ (DMSO- d_6) ;

1.13(3H, t, J=7.2Hz), 4.07(2H, q, J=7.2Hz), 4.18(2H, brs),
 4.63(2H, brd, J=4.0Hz), 5.97(2H, s), 6.85~6.92(3H, m), 7.53(1H, brs),
 7.84(1H, brd, J=8.0Hz), 8.35(1H, brs), 8.50(2H, m)

実施例 2 1 4

2 - (3 - エトキシカルボニルプロピル) アミノ - 4 - (3, 4 - メチレンジオ
 キシベンジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン



・分子式 ; $C_{22}H_{23}N_4O_4Cl$

・収率 (%) ; 44

・融点 (°C) ; 96~98

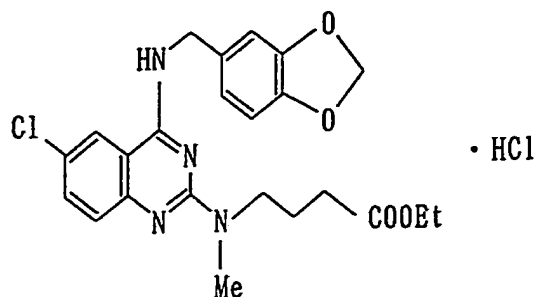
・Mass m/e ; 443(M+1)

・NMR δ (CDCl₃) ;

1.24(3H, t, J=6.8Hz), 1.96(2H, quintet, J=7.2Hz), 2.41(2H, t, J=7.2Hz),
3.54(2H, q, J=7.2Hz), 4.12(2H, q, J=6.8Hz), 4.66(2H, q, J=5.2Hz),
5.97(2H, s), 6.79(1H, d, J=8.0Hz), 6.84(1H, d, J=8.0Hz), 6.87(1H, s),
7.30(1H, d, J=8.0Hz), 7.44(1H, s), 7.47(1H, d, J=8.0Hz)

実施例 2 1 5

2 - [N - (3 - エトキシカルボニルプロピル) - N - メチルアミノ] - 4 -
(3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン 塩酸塩



・分子式 ; $C_{23}H_{25}N_4O_4Cl \cdot HCl$

・収率 (%) ; 67

・融点 (°C) ; 182 ~183

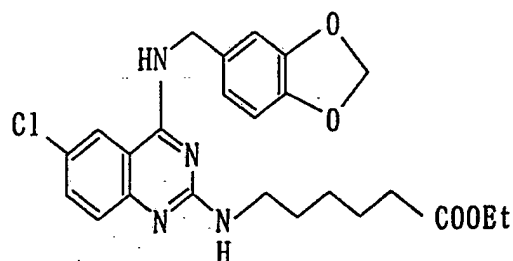
・Mass ; 457(M+1)

・NMR δ (CDCl₃+DMSO-d₆) ;

1.23(3H, t, J=7.2Hz), 1.90(2H, brs), 2.25(2H, brs), 2.84(3H, brs),
3.56(2H, brs), 4.10(2H, q, J=7.2Hz), 4.70(2H, d, J=5.6Hz), 5.94(2H, s),
6.76(1H, d, J=7.6Hz), 6.87(2H, m), 7.54(1H, dd, J=9.2Hz, 2.0Hz),
8.40(1H, d, J=2.0Hz), 8.66(1H, d, J=9.2Hz), 9.69(1H, brs)

実施例 2 1 6

2 - (5 - エトキシカルボニルペンチル) アミノ - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン



・分子式 ; C₂₄H₂₇N₄O₄Cl

・収率 (%) ; 46

・融点 (°C) ; 109 ~110

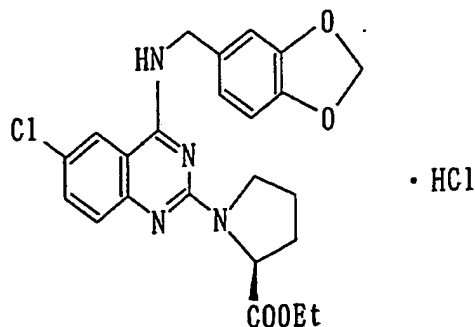
・Mass m/e ; 471(M+1)

・NMR δ (CDCl₃) ;

1.25(3H, t, J=7.2Hz), 1.43(2H, quintet, J=7.6Hz), 1.66(4H, m),
2.31(2H, t, J=7.6Hz), 3.49(2H, q, J=7.6Hz), 4.12(2H, q, J=7.2Hz),
4.68(2H, d, J=5.2Hz), 5.97(2H, s), 6.79(1H, d, J=8.0Hz),
6.84(1H, d, J=8.0Hz), 6.87(1H, s), 7.43(3H, m)

実施例 2 1 7

(S) - 2 - (N - 2 - エトキシカルボニルピロリジン - 1 - イル) - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン 塩酸塩



・ 分子式 ; $C_{23}H_{23}N_4O_4Cl \cdot HCl$

・ 収率 (%) ; 52

・ 融点 (°C) ; 206 ~ 208

・ Mass ; 455(M+1)

・ NMR δ (CDCl₃) ;

1.19(3H, t, J=7.2Hz), 2.17(3H, m), 2.32(1H, m), 4.12(2H, m),

4.24(2H, m), 4.62(2H, m), 4.67(1H, m), 5.93(2H, s),

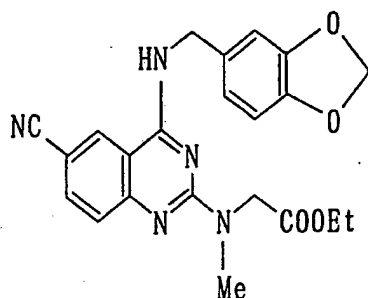
6.77(1H, d, J=8.0Hz), 6.86(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 6.89(1H, d, J=1.6Hz),

7.54(1H, d, J=8.8Hz), 8.38(1H, s), 8.64(1H, d, J=8.8Hz), 9.67(1H, brs),

13.38(1H, brs)

実施例 218

2 - (N - エトキシカルボニルメチル - N - メチルアミノ) - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - シアノキノザリン



・ 分子式 ; $C_{22}H_{21}N_5O_4$

・ 収率 (%) ; 75

・ 融点 (°C) ; 171 ~ 172

・ Mass ; 420(M+1)

・ NMR δ (DMSO- d_6) ;

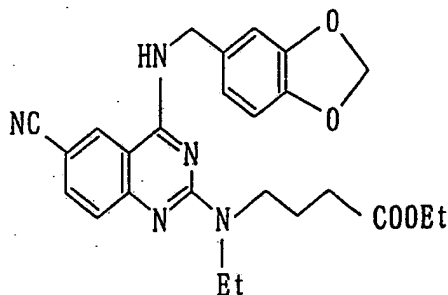
1.12(3H, m), 3.18(3H, s), 4.03(2H, m), 4.38(2H, m), 4.51(2H, m),

5.95(2H, s), 6.84(3H, m), 7.30(1H, m), 7.76(1H, m), 8.58(1H, s),

8.79(1H, m)

実施例 219

2-[(N-エチル-N-(3-エトキシカルボニルプロピル)アミノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ]-6-シアノキナゾリン



・ 分子式 ; $C_{26}H_{27}N_5O_4$ (461.522)

・ 収率 (%) ; 61

・融点 (°C) ; 142 ~143

・Mass ; 462(M+1)

・NMR δ (DMSO- d_6) ;

1.0~1.15(3H, br 2 peaks), 1.13(3H, t, J=7.1Hz),

1.65~1.9(2H, br 2 peaks), 2.15~2.35(2H, br 2 peaks), 3.58(4H, brs),

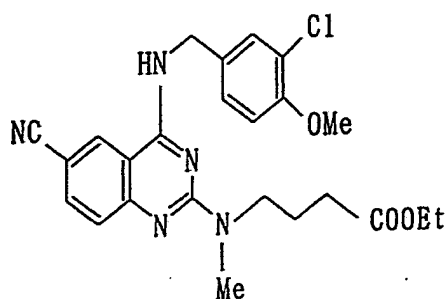
4.01(2H, q, J=7.1Hz), 4.58(2H, d, J=5.7Hz), 5.96(2H, s), 6.84(2H, s),

6.93(1H, s), 7.25(1H, brs), 7.72(1H, dd, J=1.8Hz, 8.8Hz),

8.56(1H, d, J=1.8Hz), 8.72(1H, t, J=5.7Hz),

実施例 220

2-〔N-(3-エトキシカルボニルプロピル)-N-メチルアミノ〕-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノキノゾリン



・分子式 ; $C_{24}H_{26}N_5O_3Cl$

・収率 (%) ; 72

・融点 (°C) ; 127 ~128

・Mass ; 468 (M+1)

・NMR δ (DMSO- d_6) ;

1.11(3H, t, J=7.2Hz), 1.74(2H, brs), 2.14(2H, brs), 3.09(3H, s),

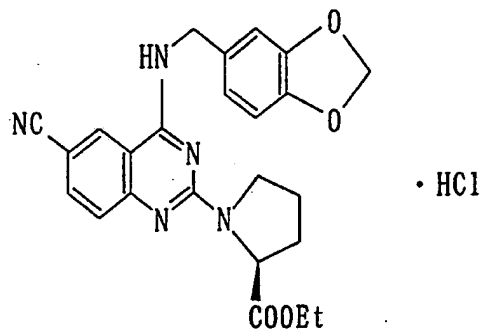
3.62(2H, brs), 3.81(3H, s), 3.98(2H, q, J=7.2Hz), 4.61(2H, d, J=6.0Hz),

7.07(1H, d, J=8.8Hz), 7.20~7.36(2H, m), 7.42(1H, s),

7.72(1H, d, J=8.8Hz), 8.55(1H, s), 8.75(1H, t, J=6.0Hz)

実施例 2 2 1

(S) - 2 - (N - 2 - エトキシカルボニルピロリジン - 1 - イル) - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - シアノキノゾリン 塩酸塩



・分子式 ; $C_{24}H_{23}N_5O_4 \cdot HCl$

・収率 (%) ; 44

・融点 (°C) ; 231 ~ 232

・Mass ; 446(M+1)

・NMR δ (CDCl₃) ;

1.21(3H, t, J=7.2Hz), 2.19(3H, m), 2.36(1H, m), 4.15(2H, m),

4.28(2H, m), 4.62(2H, m), 4.76(1H, m), 5.95(2H, s),

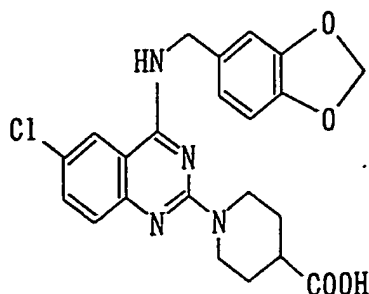
6.79(1H, d, J=8.0Hz), 6.86(1H, d, J=8.0Hz), 6.88(1H, s),

7.80(1H, dd, J=8.8Hz, 1.6Hz), 8.82(1H, d, J=1.6Hz), 8.87(1H, d, J=8.8Hz),

9.85(1H, brs), 13.81(1H, s)

実施例 2 2 2

2 - (4 - カルボキシピペリジノ) - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - クロロキノゾリン



2-(4-エトキシカルボニルピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン 1 g にエタノール 10 ml、水 5 ml 及び水酸化ナトリウム 820 mg を加え、20 分間還流した。溶媒を減圧濃縮した後、1 N 塩酸を加え中和し、析出した結晶を濾取し、標題化合物 920 mg を得た。

・分子式 : $C_{22}H_{21}N_4O_4Cl$

・収率 (%) : 98

・融点 (°C) : 221 ~ 222

・Mass m/e : 441(M+1)

・NMR δ (DMSO- d_6) :

1.38(2H, m), 1.80(2H, dd, $J=13.2$ Hz, 2.4 Hz), 2.48(1H, m),

2.96(2H, t, $J=12.0$ Hz), 4.54(2H, d, $J=5.6$ Hz),

4.56(2H, dt, $J=12.0$ Hz, 3.2 Hz), 5.94(2H, s), 6.81(1H, d, $J=8.0$ Hz),

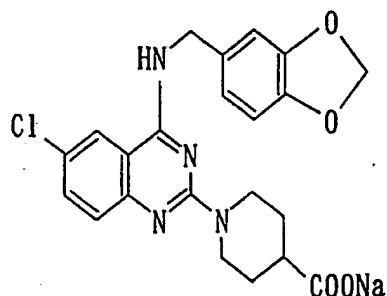
6.84(1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.93(1H, s), 7.24(1H, d, $J=9.2$ Hz),

7.46(1H, dd, $J=9.2$ Hz, 2.0 Hz), 8.13(1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.55(1H, t, $J=5.6$ Hz)

実施例 2 2 3

2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)

アミノ-6-クロロキナゾリン ナトリウム塩



実施例 2 2 2 で得られた 2 - (4 - カルボキシピペリジノ) - 4 - (3 , 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン 5.00 g (11.3 ミリモル) に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 12 ml 、水 40 ml を加え、加熱溶解させた後、放冷する。析出晶を吸引濾取し、少量の水で洗った後、五酸化リン存在下減圧乾燥し、標題化合物 4.34 g を得た。

・分子式 : $C_{22}H_{20}ClN_4O_4Na$

・収率 (%) : 83

・ NMR δ (DMSO- d_6) :

1.42 (2H, m), 1.73 (2H, m), 2.06 (1H, m), 2.95 (2H, m), 4.52 (2H, m),

4.56 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 5.95 (2H, s), 6.81 (1H, d, $J=8.0$ Hz),

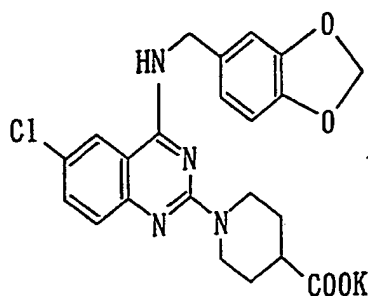
6.86 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, 1.6 Hz), 6.95 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.22 (1H, d, $J=9.2$ Hz),

7.44 (1H, dd, $J=9.2$ Hz, 2.4 Hz), 8.13 (1H, d, $J=2.4$ Hz),

8.58 (1H, brt, $J=5.6$ Hz)

実施例 2 2 4

2 - (4 - カルボキシピペリジノ) - 4 - (3 , 4 - メチレンジオキシベンジル)
アミノ - 6 - クロロキナゾリン カリウム塩



実施例 2 2 2 で得られた 2 - (4 - カルボキシピペリジノ) - 4 - (3 , 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン 5.50 g (12.5 ミリモル) に 1 N 水酸化カリウム水溶液 12.5 ml、水 40 ml を加え、加熱溶解させ、濾過した後、反応液を減圧下濃縮する。残渣にエタノール、エーテルを加えて析出する結晶を濾取し、エーテルで洗った後、五酸化リン存在下減圧乾燥し、標題化合物 4.69 g を得た。

・ 分子式 ; $C_{22}H_{20}ClN_4O_4K$

・ 収率 (%) ; 78

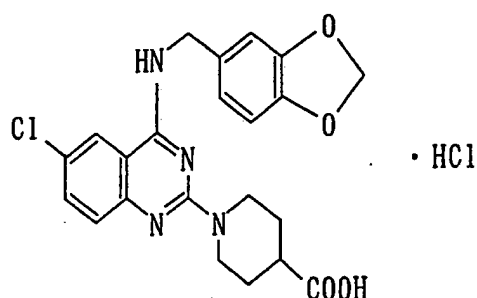
・ 融点 (°C) ; 230 ~ 234 (分解)

・ NMR δ (DMSO- d_6) ;

1.39(2H, m), 1.69(2H, m), 1.96(1H, m), 2.94(2H, m), 4.48(2H, m),
4.55(2H, d, $J=5.6$ Hz), 5.96(2H, s), 6.81(1H, d, $J=8.0$ Hz),
6.86(1H, dd, $J=8.0$ Hz, 1.6Hz), 6.94(1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.22(1H, d, $J=8.8$ Hz),
7.43(1H, dd, $J=8.8$ Hz, 2.4Hz), 8.11(1H, d, $J=2.4$ Hz),
8.50(1H, brt, $J=5.6$ Hz)

実施例 2 2 5

2 - (4 - カルボキシピペリジノ) - 4 - (3 , 4 - メチレンジオキシベンジル)
アミノ - 6 - クロロキナゾリン 塩酸塩



実施例 2 2 2 で得られた 2 - (4 - カルボキシピペリジノ) - 4 - (3 , 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン 2.00 g (4.54 ミリモル) をテトラヒドロフラン - エタノール (25ml - 25ml) に加熱溶解させ、 8 M HCl エタノール溶液 1.0ml を滴下する。放冷後、析出する結晶を濾取し、テトラヒドロフランで洗い、通風乾燥して、標題化合物 1.87 g を得た。

・ 分子式 ; $C_{22}H_{21}N_4O_4Cl \cdot HCl$

・ 収率 (%) ; 86

・ 融点 (°C) ; 284 ~ 286

・ NMR δ (DMSO- d_6) ;

1.58 (2H, m), 1.96 (2H, m), 2.65 (1H, m), 3.3 (2H, m), 4.47 (2H, m),

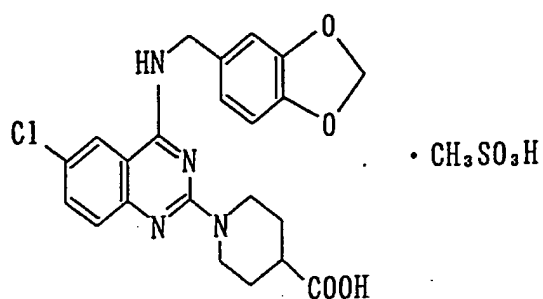
4.67 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 5.98 (2H, s), 6.87 (1H, d, $J=8.0$ Hz),

6.90 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, 1.6Hz), 7.00 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.83 (2H, brs),

8.49 (1H, brs), 10.09 (1H, brs), 12.11 (1H, brs), 12.40 (1H, brs)

実施例 2 2 6

2 - (4 - カルボキシピペリジノ) - 4 - (3 , 4 - メチレンジオキシベンジル)
アミノ - 6 - クロロキナゾリン - メタンスルホン酸塩



実施例 2 2 2 で得られた 2 - (4 - カルボキシピペリジノ) - 4 - (3 , 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン 2.00 g (4.54 ミリモル) をテトラヒドロフラン - エタノール (25ml - 25ml) に加熱溶解させ、メタンスルホン酸 0.31ml (4.78 ミリモル) を滴下する。放冷後、析出する結晶を濾取し、テトラヒドロフランで洗い、通風乾燥して、標題化合物 2.21 g を得た。

・ 分子式 ; C₂₂H₂₁N₄O₄Cl · CH₄O₃S

・ 収率 (%) ; 91

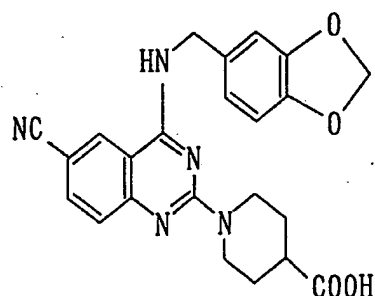
・ 融点 (°C) ; 265 ~ 266

・ NMR δ (DMSO-d₆) ;

1.59(2H, m), 1.97(2H, m), 2.32(3H, s), 2.65(1H, m), 3.3(2H, m),
 4.40(2H, m), 4.68(2H, d, J=5.6Hz), 5.98(2H, s), 6.87(1H, d, J=8.0Hz),
 6.90(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 6.98(1H, d, J=1.6Hz), 7.67(1H, d, J=8.8Hz),
 7.84(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 8.42(1H, d, J=2.0Hz), 9.95(1H, brs),
 11.76(1H, brs), 12.37(1H, brs)

実施例 2 2 7

2 - (4 - カルボキシピペリジノ) - 4 - (3 , 4 - メチレンジオキシベンジル)
アミノ - 6 - シアノキナゾリン



2-(4-エトキシカルボニルピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-シアノキナゾリン 318mgにエタノール20ml、1N水酸化ナトリウム水溶液 2.0mlを加え、50℃で30分間攪拌した。1N塩酸で中和した後、析出した結晶を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製し、標題化合物 116mgを得た。

・分子式 ; $C_{23}H_{21}N_5O_4$

・収率(%) ; 39

・融点(℃) ; 269 ~ 271

・Mass m/e ; 432(M+1)

・NMR δ (DMSO- d_6) ;

1.40(2H, m), 1.79(2H, m), 2.41(1H, m), 3.04(1H, dt, J=11.2Hz, 1.2Hz),

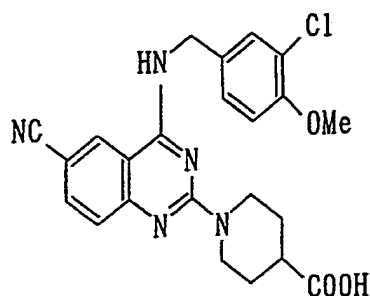
4.55(2H, d, J=5.6Hz), 4.57(2H, m), 5.95(2H, s), 6.82(1H, d, J=8.0Hz),

6.84(1H, d, J=8.0Hz), 6.94(1H, s), 7.25(1H, d, J=8.8Hz),

7.71(1H, d, J=8.8Hz), 8.53(1H, s), 8.72(1H, t, J=5.6Hz)

実施例 228

2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)
アミノ-6-シアノキナゾリン



2-(4-エトキシカルボニルピペリジノ)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノキナゾリン 1.0g にテトラヒドロフラン30ml、エタノール30ml、1N水酸化ナトリウム水溶液14mlを加え、室温で16時間攪拌した。1N塩酸で中和し、水 100mlを加え、析出した結晶を濾取した。結晶をテトラヒドロフラン-エタノール-水で再結晶し、標題化合物 860mgを得た。

・分子式 ; $C_{23}H_{22}N_5O_3Cl$

・収率 (%) ; 91

・融点 (°C) ; 277 ~ 278 (分解)

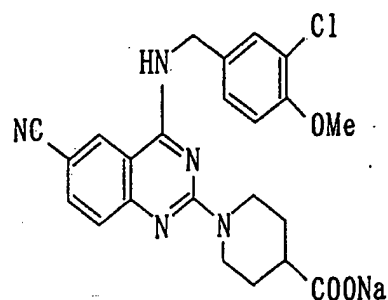
・Mass m/e ; 452(M+1)

・NMR δ (DMSO- d_6) ;

1.40(2H, m), 1.84(2H, m), 2.51(1H, m), 3.05(2H, dt, J=12Hz, 2.4Hz),
3.82(3H, s), 4.59(2H, d, J=5.6Hz), 4.63(2H, m), 7.08(1H, d, J=8.4Hz),
7.28(1H, d, J=8.8Hz), 7.32(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz), 7.45(1H, d, J=2.0Hz),
7.74(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 8.54(1H, d, J=2.0Hz), 8.79(1H, t, J=5.6Hz)

実施例 229

2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)
アミノ-6-シアノキナゾリン ナトリウム塩



実施例 228 で得られた 2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノキナゾリン 1.00 g (2.21 ミリモル) をテトラヒドロフラン-エタノール (30 ml-40 ml) に加熱溶解させ、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 2.3 ml、水 100 ml を加え、減圧下濃縮する。析出する結晶を濾取し、水で洗い、通風乾燥して、標題化合物 0.45 g を得た。

・分子式 ; $C_{23}H_{21}N_5O_3ClNa$

・収率 (%) ; 43

・NMR δ (DMSO- d_6) ;

1.45(2H, m), 1.75(2H, m), 2.12(1H, m), 3.06(2H, m), 3.81(3H, s),

4.52(2H, m), 4.58(2H, d, $J=5.6$ Hz), 7.07(1H, d, $J=8.8$ Hz),

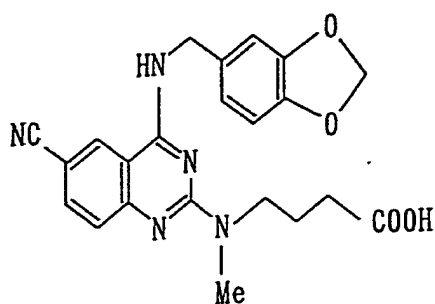
7.24(1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.32(1H, dd, $J=8.4$ Hz, 2.0 Hz), 7.45(1H, d, $J=2.0$ Hz),

7.69(1H, dd, $J=8.8$ Hz, 2.0 Hz), 8.54(1H, d, $J=2.0$ Hz),

8.86(1H, brt, $J=5.6$ Hz)

実施例 230

2-[N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチルアミノ]-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-シアノキナゾリン



2-〔N-(3-エトキシカルボニルプロピル)-N-メトキシアミノ〕-4-
 - (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ-6-シアノキナゾリン 389mg
 にエタノール20ml、1 N水酸化ナトリウム水溶液2.61mlを加え、室温で4時間、
 50°Cで10分間攪拌した。1 N塩酸で中和し、析出した結晶を濾取した。結晶をシ
 リカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製し、更
 にエタノール-アセトン-水で再結晶し、標題化合物 305mgを得た。

・分子式 $C_{22}H_{21}N_5O_4$

・収率 (%) ; 84

・融点 (°C) ; 138 ~ 140

・Mass m/e ; 420(M+1)

・NMR δ (CDCl₃(+DMSO-d₆)) ;

1.96(2H, brs), 2.31(2H, brs), 3.24(3H, s), 3.76(2H, brs),

4.67(2H, d, J=5.6Hz), 5.94(2H, s), 6.77(1H, d, J=8.0Hz),

6.86(1H, d, J=8.0Hz), 6.91(1H, s), 7.58(1H, brs), 7.61(1H, d, J=8.4Hz),

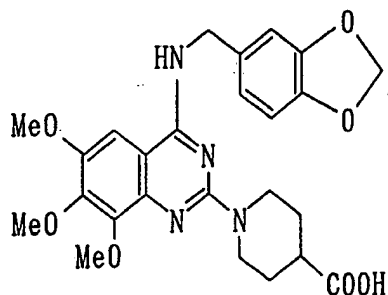
8.48(2H, m)

実施例 231 ~ 245

実施例 222 ~ 230 の方法に準じて以下の化合物を得た。

実施例 2.31

2- (4-カルボキシピペリジノ) -4- (3, 4-メチレンジオキシベンジル)

－アミノ－6, 7, 8－トリメトキシキノザリン

・分子式 : $C_{25}H_{28}N_4O_7$

・収率 (%) : 73

・融点 (°C) : 216 ~ 217

・Mass m/e : 297(M+1)

・NMR δ (CDCl₃) :

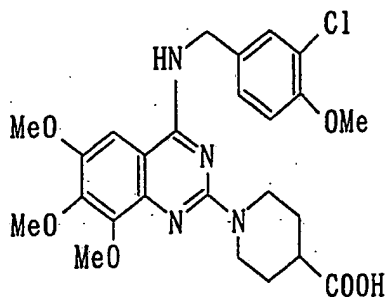
1.80(2H, m), 2.05(2H, m), 2.65(1H, m), 3.39(2H, dt; J=10.8Hz, 2.8Hz),

3.98(3H, s), 4.07(3H, s), 4.13(3H, s), 4.26(2H, m),

4.70(2H, d, J=6.0Hz), 5.88(2H, s), 6.69(1H, d, J=7.6Hz),

6.95(1H, dd, J=7.6Hz, 1.6Hz), 7.02(1H, d, J=1.6Hz), 8.38(1H, s),

9.36(1H, s), 11.24(1H, t, J=6.0Hz)

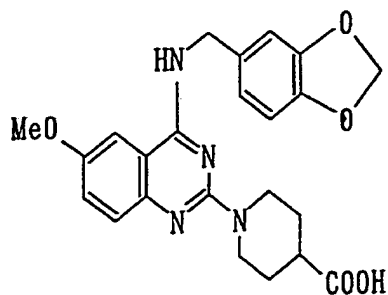
実施例 2322-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6, 7, 8-トリメトキシキノザリン

- ・ 分子式 ; $C_{25}H_{29}N_4O_6Cl$
- ・ 収率 (%) ; 90
- ・ 融点 (°C) ; 197 ~ 198
- ・ Mass m/e ; 517(M+1)
- ・ NMR δ (DMSO- d_6) ;

1.45(2H, brs), 1.90(2H, brs), 2.59(1H, brs), 3.22(2H, brs),
 3.80(3H, s), 3.90(6H, s), 3.92(3H, s), 4.39(2H, brs),
 4.65(2H, d, J=5.2Hz), 7.05(1H, d, J=8.4Hz), 7.33(1H, d, J=8.4Hz),
 7.45(1H, s), 7.76(1H, brs), 10.70(1H, brs)

実施例 2 3 3

2 - (4 - カルボキシピペリジノ) - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル)
アミノ - 6 - メトキシキナゾリン



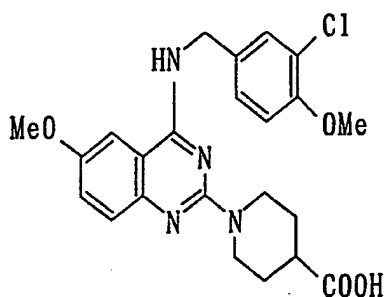
- ・ 分子式 ; $C_{23}H_{24}N_4O_5$ (436)
- ・ 収率 (%) ; 79
- ・ 融点 (°C) ; 263 (分解)
- ・ Mass ; 437 (M+1)⁺
- ・ NMR δ (DMSO- d_6) ;

1.51~1.59(2H, m), 1.86~1.95(2H, m), 2.59~2.64(1H, m),
 3.21~3.28(2H, m), 4.39~4.44(2H, m), 4.67(2H, d, J=5.6Hz),

5.78(2H, s), 6.85(1H, d, J=7.6Hz), 6.89(1H, d, J=7.6Hz),
 6.99(1H, s), 7.42(1H, dd, J=9.2Hz, 1.6Hz), 7.72(1H, d, J=9.2Hz),
 7.86(1H, d, J=1.6Hz), 10.02(1H, br), 11.89(1H, s)

実施例 2 3 4

2 - (4 - カルボキシピペリジノ) - 4 - (3 - クロロ - 4 - メトキシベンジル)
アミノ - 6 - メトキシキナゾリン



・ 分子式 : $C_{23}H_{26}N_4O_4Cl$ (456.930)

・ 収率 (%) : 81

・ 融点 (°C) : 245 (分解)

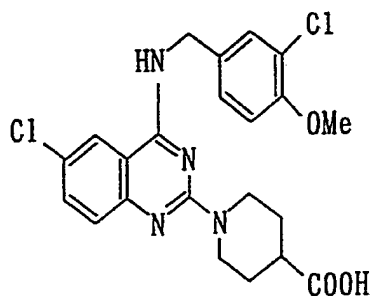
・ Mass : 457(MH⁺)

・ NMR :

1.3 ~ 1.5(2H, m), 1.79(2H, d, J=10Hz), 2.4 ~ 2.5(1H, m),
 2.91(2H, t, J=11Hz), 3.81(3H, s), 4.56(2H, d, J=13Hz),
 4.60(2H, d, J=5.7Hz), 7.09(1H, d, J=8.6Hz), 7.18(1H, dd, J=2.7Hz, 9.2Hz),
 7.24(1H, d, J=9.2Hz), 7.32(1H, dd, J=2.2Hz, 8.6Hz), 7.45(1H, d, J=2.2Hz),
 7.49(1H, d, J=2.7Hz), 8.42(1H, t, J=5.7Hz), 12.15(1H, brs)

実施例 2 3 5

2 - (4 - カルボキシピペリジノ) - 4 - (3 - クロロ - 4 - メトキシベンジル)
アミノ - 6 - クロロキナゾリン



・ 分子式 ; $C_{22}H_{22}N_4O_3Cl_2$

・ 収率 (%) ; 92

・ 融点 (°C) ; 280 ~ 281

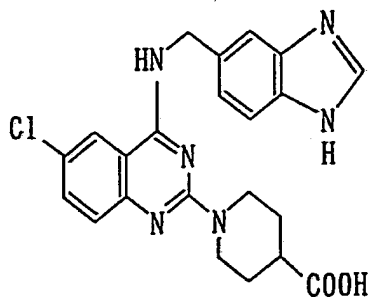
・ Mass m/e ; 461(M+1)

・ NMR δ (DMSO- d_6) ;

1.59(2H, m), 1.94(2H, brd, J=11.6Hz), 2.62(1H, brs), 3.32(2H, m),
 3.79(3H, s), 4.52(2H, d, J=13.6Hz), 4.64(2H, d, J=4.8Hz),
 6.99(1H, d, J=8.4Hz), 7.30(1H, d, J=8.4Hz), 7.42(1H, s),
 7.69(1H, d, J=8.8Hz), 8.00(1H, d, J=8.8Hz), 8.51(1H, s), 10.24(1H, s),
 12.42(1H, s)

実施例 236

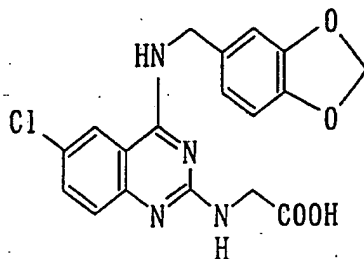
2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(ベンズイミダゾール-5-イル)メ
 チルアミノ-6-クロロキナゾリン



- ・ 分子式 ; $C_{22}H_{21}N_6O_2Cl$ (436.903)
- ・ 収率 (%) ; 99
- ・ 融点 ($^{\circ}C$) ; 230 (分解)
- ・ Mass ; 437 (MH)⁺
- ・ NMR δ (DMSO- d_6) ;
 1.3~1.5(2H, m), 1.82(2H, d, J=10Hz), 2.4~2.5(1H, m),
 2.98(2H, t, J=11Hz), 4.60(2H, d, J=13Hz), 4.77(2H, d, J=5.7Hz),
 7.2~7.3(2H, m), 7.45~7.6(3H, m), 8.16(1H, s), 8.19(1H, d, J=2.4Hz),
 8.68(1H, t, J=5.7Hz), 12.17(1H, brs), 12.33(1H, brs)

実施例 2 3 7

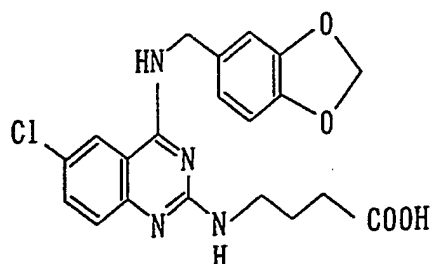
2-(カルボキシメチル)アミノ-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)
アミノ-6-クロロキナゾリン



- ・ 分子式 ; $C_{18}H_{15}N_4O_4Cl$
- ・ 収率 (%) ; 64
- ・ 融点 ($^{\circ}C$) ; 260 ~ 261 (分解)
- ・ Mass m/e ; 387(M+1)
- ・ NMR δ (DMSO- d_6) ;
 4.00(2H, brs), 4.57(2H, d, J=5.6Hz), 5.93(2H, s), 6.79(1H, d, J=8.0Hz),
 6.86(1H, d, J=8.0Hz), 6.95(1H, s), 7.35(1H, brs), 7.50(1H, brs),
 8.30~8.50(2H, m)

実施例 2 3 8

2 - (3 - カルボキシプロピル) アミノ - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベン
ジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン



・ 分子式 ; $C_{20}H_{19}N_4O_4Cl$

・ 収率 (%) ; 88

・ 融点 (°C) ; 170 ~ 172

・ Mass m/e ; 415(M+1)

・ NMR δ (DMSO- d_6) ;

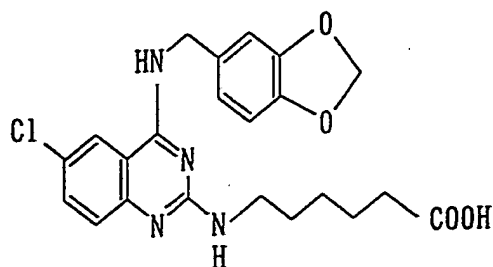
1.71(2H, brs), 2.23(2H, brs), 3.27(2H, brs), 4.56(2H, d, J=5.6Hz),

5.95(2H, s), 6.82(3H, m), 6.95(1H, s), 7.20(1H, brs),

7.46(1H, dd, J=8.8Hz, 1.6Hz), 8.12(1H, d, J=1.6Hz)

実施例 2 3 9

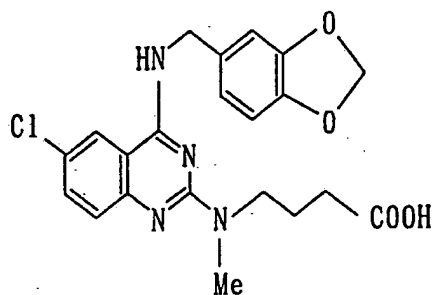
2 - (5 - カルボキシペンチル) アミノ - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベン
ジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン



- ・ 分子式 ; $C_{22}H_{23}N_4O_4Cl$
- ・ 収率 (%) ; 80
- ・ 融点 (°C) ; 190 ~ 192
- ・ Mass m/e ; 443(M+1)
- ・ NMR δ (DMSO- d_6) ;
 - 1.25(2H, brs), 1.47(4H, brs), 2.16(2H, brs), 3.31(2H, brs),
 - 4.60(2H, brs), 5.94(2H, s), 6.84(2H, s), 6.96(1H, s), 7.33(1H, brs),
 - 7.60(1H, brs), 8.25(1H, brs)

実施例 240

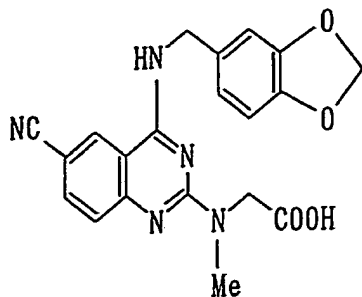
2 - {N - (3 - カルボキシプロピル) - N - メチルアミノ} - 4 - (3, 4 -
メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン



- ・ 分子式 ; $C_{21}H_{21}N_4O_4Cl$
- ・ 収率 (%) ; 92
- ・ 融点 (°C) ; 143 ~ 144
- ・ Mass m/e ; 429(M+1)
- ・ NMR δ (DMSO- d_6 (+CD $_3$ OD)) ;
 - 1.79(2H, brs), 2.20(2H, brs), 3.21(3H, s), 3.71(2H, t, J=7.2Hz),
 - 4.65(2H, s), 5.95(2H, s), 6.81(1H, d, J=8.0Hz), 6.86(1H, d, J=8.0Hz),
 - 6.95(1H, s), 7.79(1H, d, J=8.8Hz), 7.85(1H, d, J=8.8Hz), 8.49(1H, s)

実施例 2 4 1

2 - (N-カルボキシメチル-N-メチルアミノ) - 4 - (3, 4-メチレンジ
オキシベンジル) アミノ - 6-シアノキナゾリン



・ 分子式 ; $C_{20}H_{17}N_5O_4$

・ 収率 (%) ; 68

・ 融点 (°C) ; 268 ~ 270

・ Mass m/e ; 392(M+1)

・ NMR δ (DMSO- d_6) ;

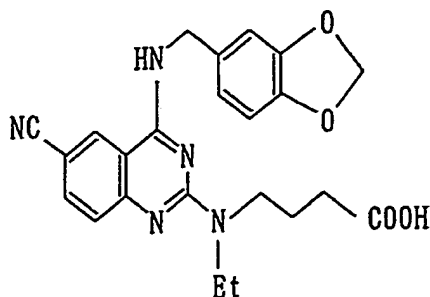
3.11(3H, s), 4.13(2H, brs), 4.56(2H, m), 5.94(2H, s), 6.83(2H, m),

6.93(1H, d, J=14.4Hz), 7.20(1H, m), 7.66(1H, m), 8.51(1H, s),

8.62(1H, m)

実施例 2 4 2

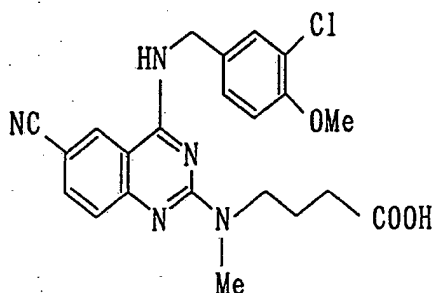
2 - (N-エチル-N-(3-カルボキシプロピル)アミノ) - 4 - (3, 4-
メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6-シアノキナゾリン



- ・ 分子式 ; $C_{23}H_{23}N_5O_4$ (433.468)
- ・ 収率 (%) ; 96
- ・ 融点 ($^{\circ}C$) ; 186 ~ 187
- ・ Mass ; 434(M+1)
- ・ NMR δ (DMSO- d_6) ;
 - 1.0~1.15(3H, br 2 peaks), 1.65 ~ 1.85(2H, br 2 peaks),
 - 2.1~2.25(2H, br 2 peaks), 3.57(4H, brs), 4.58(2H, d, J=5.7Hz),
 - 5.96(2H, s), 6.84(2H, s), 6.93(1H, s), 7.26(1H, d, J=8.8Hz),
 - 7.72(1H, dd, J=1.8Hz, 8.8Hz), 8.56(1H, d, J=1.8Hz), 8.71(1H, brs)

実施例 2 4 3

2 - {N - (3 - カルボキシプロピル) - N - メチルアミノ} - 4 - (3 - クロ
ロ - 4 - メトキシベンジル) アミノ - 6 - シアノキナゾリン

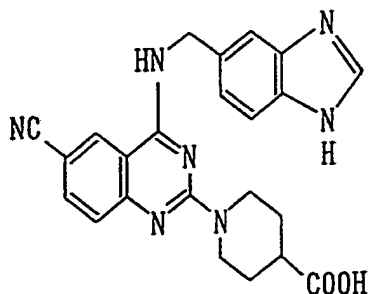


- ・ 分子式 ; $C_{22}H_{22}N_5O_3Cl$
- ・ 収率 (%) ; 88
- ・ 融点 ($^{\circ}C$) ; 108 ~ 109
- ・ Mass ; 440(M+1)
- ・ NMR δ (DMSO- d_6) ;
 - 1.73(2H, brs), 2.13(2H, brs), 3.11(3H, s), 3.63(2H, brs), 3.82(3H, s),
 - 4.61(2H, d, J=5.6Hz), 7.07(1H, d, J=8.4Hz), 7.27(1H, d, J=8.8Hz),

7.31(1H, d, J=8.4Hz), 7.43(1H, s), 7.72(1H, s), 8.55(1H, s),
8.74(1H, brt, J=5.6Hz), 12.02(1H, brs)

実施例 2 4 4

2 - (4 - カルボキシピペリジノ) - 4 - (ベンズイミダゾール - 5 - イル) メ
チルアミノ - 6 - シアノキナゾリン



・ 分子式 ; $C_{23}H_{21}N_7O_2$ (427)

・ 収率 (%) ; 50

・ 融点 (°C) ; > 290

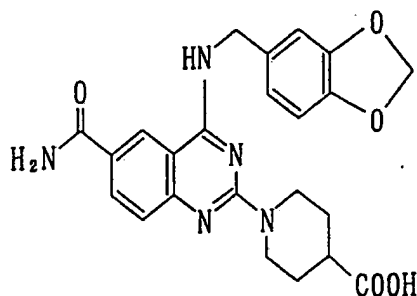
・ Mass ; 428 ($M^+ + 1$)

・ NMR δ (DMSO- d_6) ;

1.29~1.42(2H, m), 1.76~2.20(2H, m), 2.39~2.51(2H, m),
2.99~3.07(3H, m), 4.60~4.64(2H, m), 4.76(2H, d, J=5.6Hz),
7.23(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, d, J=8.8Hz), 7.51(1H, d, J=8.4Hz),
7.56(1H, s), 7.71(1H, dd, J=8.4Hz, 1.6Hz), 8.14(1H, s),
8.57(1H, d, J=1.6Hz), 8.82(1H, brt, J=5.6Hz)

実施例 2 4 5

2 - (4 - カルボキシピペリジノ) - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル)
アミノ - 6 - カルバモイルキナゾリン



・ 分子式 ; $C_{23}H_{23}N_5O_5$ (449)

・ 収率 (%) ; 6

・ 融点 (°C) ; 180 ~ 182 (分解)

・ Mass ; 450(M+1)

・ NMR δ (DMSO- d_6) ;

1.39(2H, m), 1.81(2H, m), 2.48(1H, m), 2.99(2H, m),

4.55(2H, d, J=5.6Hz), 4.62(2H, m), 5.93(2H, s), 6.81(1H, d, J=7.6Hz),

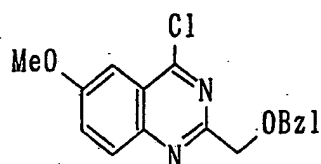
6.85(1H, dd, J=7.6Hz, 1.6Hz), 6.95(1H, d, J=1.6Hz), 7.20(1H, d, J=8.8Hz),

7.27(1H, br), 7.71(1H, br), 7.92(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz),

8.57(1H, d, J=2.0Hz), 8.59(1H, brt, J=5.6Hz), 12.09(1H, br)

実施例 2 4 6

2-ベンジルオキシメチル-4-クロロ-6-メトキシキナゾリン



2-ベンジルオキシメチル-6-メトキシキナゾリン-4(3H)-オン 1.50 g (5.06ミリモル) のアセトニトリル 75ml 懸濁液にオキシ塩化リン 30ml を加え、加熱還流する。1時間後、反応液を減圧下溶媒留去し、得られる残渣をクロロホ

ルムに溶解させ、飽和重曹水で洗う。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下溶媒留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-*n*-ヘキサン）により精製し、標題化合物の黄色晶1.10gを得た。

・収率(%) ; 69

・融点(°C) ; 49~50

・Mass ; 315(M+1)⁺

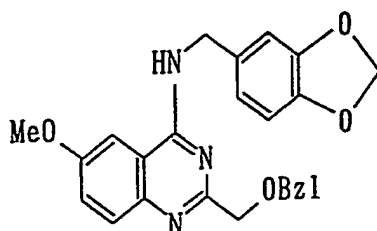
・NMR δ (CDCl₃) ;

3.98(3H, s), 4.79(2H, s), 4.84(2H, s), 7.42(1H, d, J=2.8Hz),

7.26~7.46(5H, m), 7.57(1H, dd, J=9.2Hz, 2.8Hz), 8.01(1H, d, J=9.2Hz)

実施例 2 4 7

2-ベンジルオキシメチル-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-アミノ-6-メトキシキナゾリン



実施例 2 4 6 で得られた 2-ベンジルオキシメチル-4-クロロ-6-メトキシキナゾリン 0.74g (2.4ミリモル)、ピペロニルアミン 0.55g (3.6ミリモル)、炭酸ナトリウム 0.50g をイソプロピルアルコール 20ml に混合し、加熱還流する。6 時間後反応液を減圧下溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-*n*-ヘキサン）により精製後、クロロホルム-*n*-ヘキサンより再結晶して、標題化合物の黄色晶 1.01g を得た。

・ 分子式 ; $C_{25}H_{23}N_3O_4$

・ 収率 (%) ; 定量的

・ 融点 (°C) ; 158 ~ 159

・ NMR δ ($CDCl_3$) ;

3.91(3H, s), 4.69(2H, s), 4.77(2H, s), 4.79(2H, d, $J=5.6$ Hz),

5.94(2H, s), 6.77(1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.90(1H, dd, $J=7.6$ Hz, 1.6Hz),

6.94(1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.10(1H, brs), 7.25~7.35(5H, m),

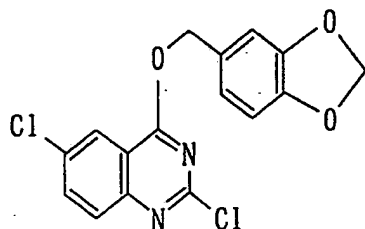
7.41~7.44(2H, m), 7.81(1H, d, $J=9.2$ Hz)

実施例 248 ~ 252

実施例 222 ~ 230 の方法に準じて以下の化合物を得た。

実施例 248

2, 6-ジクロロ-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル) オキシキナゾリ
ン



・ 分子式 ; $C_{16}H_{10}Cl_2N_2O_3$

・ 収率 (%) ; 55

・ 融点 (°C) ; 141 ~ 142

・ Mass m/e ; 349(M+1)

・ NMR δ ($CDCl_3$) ;

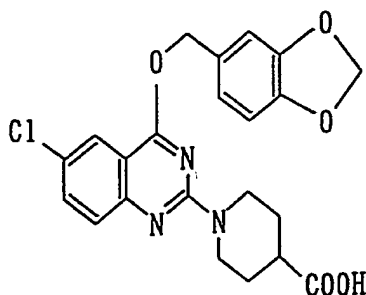
5.54(2H, s), 6.01(2H, s), 6.86(1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.01(1H, d, $J=8.8$ Hz),

7.02(1H, s), 7.76(1H, dd, $J=8.0$ Hz, 2.4Hz), 7.81(1H, dd, $J=8.0$ Hz, 0.8Hz),

8.09(1H, dd, J=2.4Hz, 0.8Hz)

実施例 2 4 9

2 - (4 - カルボキシピペリジノ) - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル)
オキシ - 6 - クロロキナゾリン

・ 分子式 ; $C_{22}H_{20}ClN_3O_5$

・ 収率 (%) ; 84

・ 融点 (°C) ; 145 ~ 147

・ Mass m/e ; 442(M+1)

・ NMR δ (DMSO- d_6) ;

1.47(2H, m), 1.88(2H, m), 2.49(1H, m), 3.10(2H, brt, J=13.2Hz),

4.60(2H, brd, J=13.2Hz), 5.43(2H, s), 6.01(2H, s),

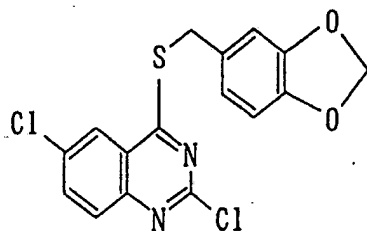
6.91(1H, d, J=8.0Hz), 7.02(1H, d, J=8.0Hz), 7.11(1H, s),

7.39(1H, d, J=8.8Hz), 7.61(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz),

7.77(1H, d, J=2.4Hz)

実施例 2 5 0

2, 6 - ジクロロ - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) チオキナゾリン



・ 分子式 ; $C_{16}H_{10}Cl_2N_2O_2S$

・ 収率 (%) ; 92

・ 融点 (°C) ; 180 ~ 182

・ Mass m/e ; 365(M+1)

・ NMR δ (CDCl₃) ;

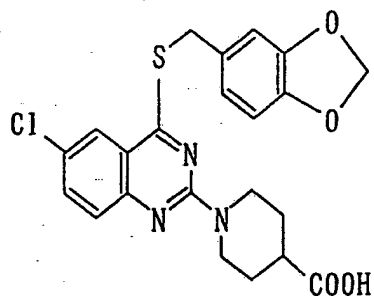
4.55(2H, s), 5.96(2H, s), 6.77(1H, d, J=8.4Hz), 6.96(1H, s),

6.96(1H, d, J=8.4Hz), 7.77(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz),

7.82(1H, d, J=8.8Hz), 7.99(1H, d, J=2.0Hz)

実施例 251

2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)
チオ-6-クロロキナゾリン



・ 分子式 ; $C_{22}H_{20}ClN_3O_4S$

・ 収率 (%) ; 98

・ 融点 (°C) ; 153 ~ 154

• Mass m/e ; 458(M+1)

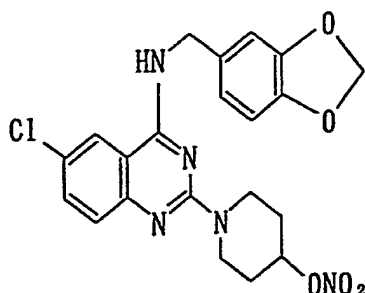
• NMR δ (DMSO- d_6) ;

1.50(2H, m), 1.82(2H, m), 2.39(1H, brs), 3.18(2H, m), 4.48(2H, s),
4.55(2H, brs), 5.96(2H, s), 6.82(1H, d, J=8.0Hz), 6.92(1H, d, J=8.0Hz),
6.99(1H, s), 7.41(1H, brd, J=8.8Hz), 7.62(1H, brd, J=8.8Hz),
7.69(1H, brs)

実施例 252

2-(4-ニトロキシピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)

アミノ-6-クロロキナゾリン



• 分子式 ; $C_{21}H_{20}ClN_5O_5$

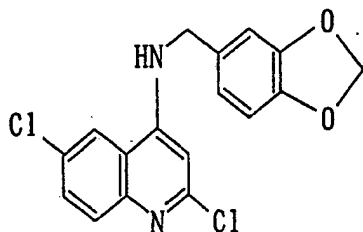
• 収率 (%) ; 11

• 融点 (°C) ; 油状物質

• Mass m/e ; 458(MH⁺)

• NMR δ (CDCl₃) ;

1.71~1.82(2H, m), 2.02~2.10(2H, m), 3.56~3.63(2H, m),
4.39~4.44(2H, m), 4.66(2H, d, J=5.2Hz), 5.18~5.22(1H, m),
5.61(1H, brt, J=5.2Hz), 5.96(2H, s), 6.79(1H, d, J=7.6Hz),
6.84(1H, dd, J=7.6Hz, 1.2Hz), 6.87(1H, d, J=1.2Hz),
7.39(1H, d, J=8.8Hz), 7.43~7.47(2H, m)

実施例 2 5 32, 6-ジクロロ-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノキノリンa) 2, 4, 6-トリクロロキノリン

5-クロロアントラニル酸メチルエステルから出発して、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイアティー、68巻、1285頁(1946年)と同様な方法で標題化合物を得た。

・NMR δ (CDCl₃) :

7.55(1H, s), 7.74(1H, dd, J=9.0Hz, 2.2Hz), 7.98(1H, d, J=9.0Hz),

8.19(1H, d, J=2.2Hz)

b) 2, 6-ジクロロ-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノキノリン

a) で得られた化合物 500mg、3, 4-メチレンジオキシベンジルアミン 350mg、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 1ml、N-メチル-2-ピロリドン 4mlの混合物を 130℃の油浴中10時間反応させた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層は水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5~20%酢酸エチル/ヘキサン)に付し、高極性成分として標題化合物 430mgを得た。

・分子式 ; C₁₇H₁₂Cl₂N₂O₃

・融点(℃) ; 198 ~199 °C

・Mass m/e ; 347(M+1)

・ NMR δ (CDCl₃) ;

4.39(2H, d, J=4.9Hz), 5.21(1H, t, J=4.9Hz), 6.00(2H, s), 6.47(1H, s),
6.82~6.87(3H, m), 7.58(1H, dd, J=9.0Hz, 2.2Hz), 7.65(1H, d, J=2.2Hz),
7.84(1H, d, J=9.0Hz)

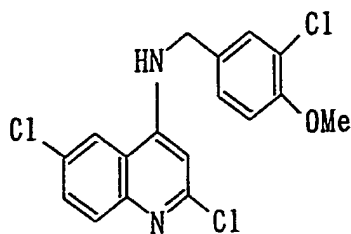
同時に低極性成分として4, 6-ジクロロ-2-(3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノキノリン 190mgを得た。

・ NMR δ (CDCl₃) ;

4.58(2H, d, J=5.7Hz), 5.00(1H, brt, J=5.7Hz), 5.94(2H, s), 6.74(1H, s),
6.77(1H, d, J=7.9Hz), 6.84(1H, dd, J=7.9Hz, 1.6Hz), 6.88(1H, d, J=1.6Hz),
7.50(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.62(1H, d, J=9.0Hz), 7.96(1H, d, J=2.4Hz)

実施例 2 5 4

2, 6-ジクロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノキノリン



実施例 2 5 3 の方法に準じて標題化合物を得た。

・ 分子式 ; C₁₇H₁₃Cl₃N₂O

・ 収率 (%) ; 59

・ 融点 (°C) ; 204 ~ 205

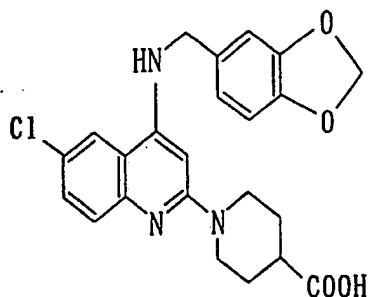
・ NMR δ (CDCl₃) ;

3.91(3H, s), 3.40(3H, s), 4.38(2H, d, J=5.1Hz), 4.97(1H, t, J=5.1Hz),
5.93(1H, s), 6.93(1H, d, J=8.4Hz), 7.24(1H, dd, J=8.4Hz, 2.2Hz),
7.40(1H, d, J=2.2Hz), 7.50(1H, dd, J=8.8Hz, 2.2Hz), 7.59(1H, d, J=2.2Hz),

7.71(1H, d, J=8.8Hz)

実施例 255

2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)
アミノ-6-クロロキノリン



a) 2-(4-エトキシカルボニルピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジ
オキシベンジル)アミノ-6-クロロキノリン

2,6-ジクロロ-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノキノリン 130mg、イソニペコチン酸エチルエステル 500 μ l、N-メチル-2-ピロリドン 1mlの混合物を 150 $^{\circ}$ Cの油浴中 3時間加熱した。反応液を冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層は水、飽和食塩水で洗った後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20~50%酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 150mgを得た。

・ NMR δ (CDCl₃) ;

1.26(3H, t, J=7.1Hz), 1.70~1.81(2H, m), 1.95~2.02(2H, m),
 2.54(1H, tt, J=11.2Hz, 3.8Hz), 2.97~3.06(2H, m), 4.14(2H, q, J=7.1Hz),
 4.32~4.39(4H, m), 4.86(1H, t, J=5.5Hz), 5.98(3H, s),
 6.81(1H, d, J=7.7Hz), 6.84~6.89(2H, m), 7.39(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz),
 7.47(1H, d, J=2.4Hz), 7.55(1H, d, J=9.0Hz)

b) 2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベ

ンジル) アミノ-6-クロロキノリン

a) で得られた化合物 150mg、1 N水酸化ナトリウム水溶液 1 ml、エタノール 10mlの混合物を60℃の油浴中 2 時間加熱した。反応液を濃縮し、水を加え、さらに 1 N塩酸 1 mlを加え中和し、生じた結晶を濾取し、水洗、乾燥することにより、
 標題化合物130mg を得た。

・分子式 ; $C_{23}H_{22}ClN_3O_4$

・収率 (%) ; 92

・融点 (℃) ; 235 ~ 237

・Mass m/e ; 440(M+1)

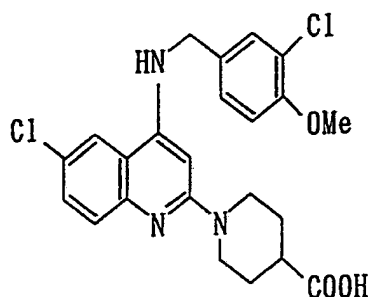
・NMR δ (DMSO- d_6) ;

1.37~1.50(2H, m), 1.77~1.86(2H, m), 2.89~3.00(2H, br, 3 peak),

4.20~4.28(2H, br, 2 peak), 4.42(2H, d, J=5.7Hz), 5.96(2H, s),

5.97(1H, s), 6.85(1H, d, J=7.9Hz), 6.92(1H, dd, J=7.9Hz, 1.5Hz),

6.98(1H, d, J=1.5Hz), 7.42(2H, brs), 7.58(1H, brs), 8.15(1H, brs)

実施例 2 5 62-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-クロロキノリン

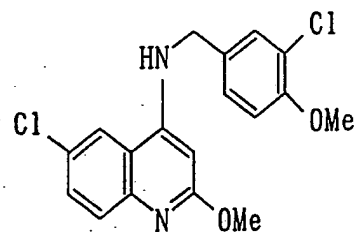
実施例 2 5 5 の方法に準じて標題化合物を得た。

・分子式 ; $C_{23}H_{23}Cl_2N_3O_3$

- ・融点 (°C) ; 282 ~ 283
- ・Mass m/e ; 460(M+1)
- ・NMR δ (DMSO- d_6) ;
 1.36~1.48(2H, m), 1.76~1.84(2H, m), 2.43~2.53(1H, m),
 2.91(2H, t, J=11.2Hz), 4.26(2H, brd, J=13.2Hz), 4.44(2H, d, J=5.9Hz),
 5.97(1H, s), 7.10(1H, d, J=8.6Hz), 7.36(1H, dd, J=8.6Hz, 2.2Hz),
 7.38(2H, s), 7.50(2H, brs and d, J=2.2Hz), 8.11(1H, s)

実施例 257

2-メトキシ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-クロロキノリン



2, 6-ジクロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノキノリン 200mg、メタノール 0.5ml、カリウム *t*-ブトキシド 200mg、1, 4-ジオキサン 3 mlの混合物を1時間加熱還流した。反応液を冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層は飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10~30% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製後、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、標題化合物 150mgを得た。

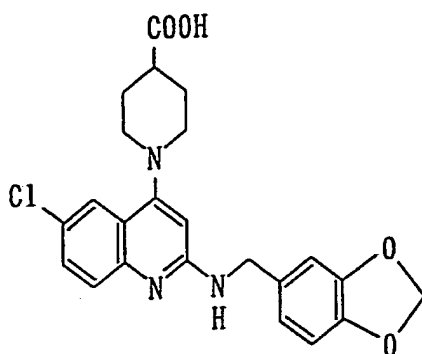
- ・分子式 ; $C_{18}H_{16}Cl_2N_2O_2$
- ・収率 (%) ; 76
- ・融点 (°C) ; 170 ~ 171

・ NMR δ (CDCl₃) :

3.93(3H, s), 4.42(2H, d, J=5.2Hz), 5.22(1H, t, J=5.2Hz), 6.46(1H, s),
6.96(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, dd, J=8.4Hz, 2.2Hz), 7.41(1H, d, J=2.2Hz),
7.59(1H, dd, J=9.0Hz, 2.2Hz), 7.66(1H, d, J=2.2Hz), 7.85(1H, d, J=9.0Hz)

実施例 2 5 8

2 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 4 - (4 - カルボキシピペ
リジノ) - 6 - クロロキノリン



実施例 2 5 3 の b) で副生した 4, 6 - ジクロロ - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノキノリン 140mg を用いて実施例 2 5 5 と同様の操作を行い、標題化合物 130mg を得た。

・ 分子式 ; C₂₃H₂₂ClN₃O₄

・ 収率 (%) ; 99

・ 融点 (°C) ; 270 ~ 272

・ Mass m/e ; 440(M+1)

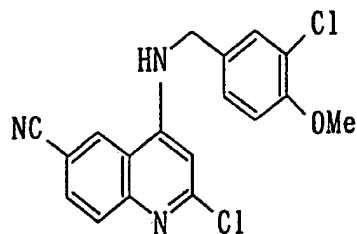
・ NMR δ (DMSO-d₆) ;

1.78~1.89(2H, m), 1.96~2.04(2H, m), 2.70~2.79(2H, m),
3.26~3.36(2H, m), 4.49(2H, d, J=5.7Hz), 5.96(2H, s), 6.37(1H, s),
6.85(2H, s), 6.94(1H, s), 7.37(1H, t, J=5.7Hz),

7.41(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.46(1H, d, J=8.8Hz), 7.60(1H, d, J=2.4Hz)

実施例 259

2-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノキノリン



a) 4-ヒドロキシキノリン-2-オン-6-カルボン酸

4-アミノベンゼン-1, 4-ジカルボン酸ジメチルエステルから出発し、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサィアティー, 68巻, 1285頁(1946年)と同様の操作で標題化合物を得た。

・NMR δ (DMSO- d_6) ;

5.79(1H, s), 7.31(1H, d, J=8.6Hz), 8.02(1H, dd, J=8.6Hz, 2.0Hz),

8.39(1H, d, J=2.0Hz), 11.51(1H, s), 11.63(1H, brs), 12.86(1H, brs)

b) 2, 4-ジクロロキノリン-6-カルボキサミド

a) で得られた化合物 9 g、オキシ塩化リン 50ml の混合物を 1 時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチル-アセトンを加えて均一の懸濁液とし、氷冷した濃アンモニア水の中に攪拌しながらゆっくり注いだ。30分後、析出した結晶を濾取し、水、酢酸エチルで洗った後、乾燥して、標題化合物 8.96 g を得た。

・NMR δ (DMSO- d_6) ;

7.72(1H, brs), 8.06(1H, s), 8.10(1H, d, J=8.8Hz),

8.34(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 8.43(1H, brs), 8.73(1H, d, J=2.0Hz)

c) 2, 4-ジクロロ-6-シアノキノリン

b) で得られた化合物 3 g、塩化リチウム 300mg、オキシ塩化リン 30ml の混合物を 2 時間加熱還流した。反応液を濃縮し、ベンゼン 120ml を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗い、ベンゼン層は飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、シリカゲルベッドを通して濾過後、シリカゲルはさらにベンゼンで洗い、合わせて濃縮し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、標題化合物 2.15 g を得た。

・ NMR δ (CDCl₃) ;

7.65(1H, s), 7.95(1H, dd, J=8.8Hz, 1.8Hz), 8.14(1H, d, J=8.8Hz),

8.60(1H, d, J=1.8Hz)

d) 2-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノキノリン

c) で得られた化合物 1 g、3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン 塩酸塩 1 g、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 2.4ml、N-メチル-2-ピロリドン 10ml の混合物を 130°C 油浴で 1 時間加熱、反応させた。冷後、水、酢酸エチルを加え、生じた結晶を濾取し、水、酢酸エチルで洗った後、乾燥して、標題化合物 610mg を得た。

・ 分子式 ; C₁₃H₁₃Cl₂N₃O

・ 収率 (%) ; 38

・ 融点 (°C) ; 254 ~ 255

・ NMR δ (CDCl₃) ;

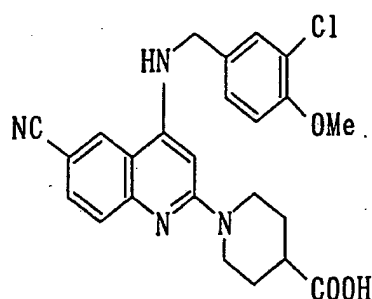
3.94(3H, s), 4.45(2H, d, J=4.9Hz), 5.41(1H, d, J=4.9Hz), 6.54(1H, s),

6.98(1H, d, J=8.4Hz), 7.26(1H, dd, J=8.4Hz, 2.2Hz), 7.41(1H, d, J=2.2Hz),

7.80(1H, dd, J=8.8Hz, 1.6Hz), 7.97(1H, d, J=8.8Hz), 8.08(1H, d, J=1.6Hz)

実施例 260

2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)
アミノ-6-シアノキノリン



a) 2-(4-エトキシカルボニルピペリジノ)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノキノリン

2-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノキノリン 750mg、イソニペコチン酸 1.6ml、N-メチル-2-ピロリドン 5mlの混合物を 130℃油浴中 3 時間加熱した。冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層は水、飽和食塩水で洗った後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20~40% 酢酸エチル/ヘキサン) に付し、次いで酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、標題化合物 860mgを得た。

・ NMR δ (CDCl₃) :

1.26(3H, t, J=7.1Hz), 1.68~1.79(2H, m), 1.95~2.03(2H, m),
2.58(1H, tt, J=11.0Hz, 4.0Hz), 3.03~3.12(2H, m), 3.92(3H, s),
4.15(2H, q, J=7.1Hz), 4.36~4.43(4H, m), 5.08(1H, t, J=5.1Hz),
5.94(1H, s), 6.95(1H, d, J=8.4Hz), 7.26(1H, dd, J=8.4Hz, 2.2Hz),
7.42(1H, d, J=2.2Hz), 7.55~7.61(2H, m), 7.88(1H, s)

b) 2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノキノリン

a) で得られた化合物 500mg、1 N水酸化ナトリウム水溶液 2 ml、テトラヒドロフラン 20ml、エタノール 25mlの混合物を 50℃で 2 時間反応させた。1 N塩酸 2

mlを加え、約20ml程留去すると、結晶が析出してきた。この結晶を濾取し、水、酢酸エチルで洗った後、乾燥して、標題化合物 460mgを得た。

・分子式 : $C_{24}H_{23}ClN_3O_3$

・収率 (%) ; 98

・融点 (°C) ; 274 ~276 (分解)

・NMR δ (DMSO- d_6) ;

1.35~1.47(2H, m), 1.78~1.87(2H, m), 2.47~2.56(1H, m),

2.95~3.04(2H, m), 3.81(3H, s), 4.30~4.39(2H, m), 4.46(2H, d, $J=5.7$ Hz),

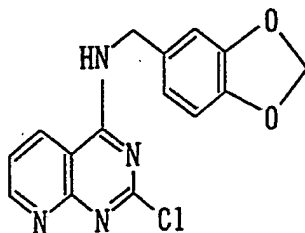
6.01(1H, s), 7.11(1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.37(1H, dd, $J=8.6$ Hz, 2.2Hz),

7.40(1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.52(1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.65(1H, dd, $J=8.8$ Hz, 1.6Hz),

7.68(1H, t, $J=5.7$ Hz), 8.55(1H, d, $J=1.6$ Hz), 12.20(1H, brs)

実施例 2 6 1

2-クロロ-8-(3, 4-メトキシジオキシベンジル)アミノピリド〔2, 3-d〕ピリミジン



2, 8-ジクロロピリド〔2, 3-d〕ピリミジン 118mgの20mlテトラヒドロフラン溶液にトリエチルアミン66mg、ピペロニルアミン89mgを加え、室温で16時間攪拌した。水を加え、析出した結晶を濾取し、標題化合物166mgを得た。

・分子式 : $C_{15}H_{11}ClN_4O_2$

・収率 (%) ; 89

・融点 (°C) ; 200 ~202

• Mass m/e ; 315(M+1)

• NMR δ (DMSO- d_6) ;

4.64(1H, d, J=5.6Hz), 5.97(2H, s), 6.85(1H, d, J=8.0Hz),

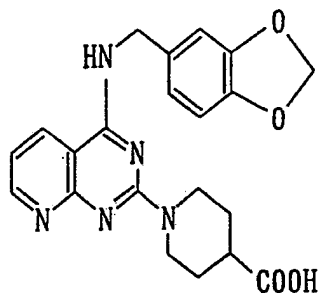
6.87(1H, d, J=8.0Hz), 6.96(1H, s), 7.55(1H, dd, J=8.0Hz, 4.4Hz),

8.73(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 8.96(1H, dd, J=4.4Hz, 1.6Hz),

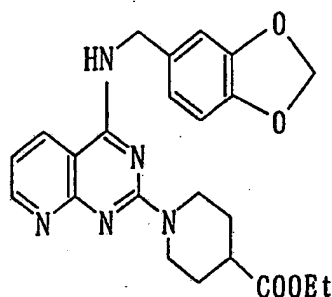
9.46(1H, t, J=5.6Hz)

実施例 262

2 - (4 - カルボキシピペリジノ) - 8 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル)
アミノピリド [2, 3 - d] ピリミジン



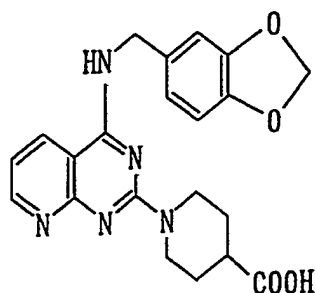
a) 2 - (4 - エトキシカルボニルピペリジノ) - 8 - (3, 4 - メチレンジ
オキシベンジル) アミノピリド [2, 3 - d] ピリミジン



2 - クロロ - 8 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノピリド [2,
3 - d] ピリミジン 127mg の 8 ml テトラヒドロフラン溶液にトリエチルアミン 41

mg、イソニペコチン酸エチル190mg を加え、2 時間還流する。反応液に水を加え、クロロホルムで2 回抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、標題化合物 175mg（収率 100%）を得た。

b) 2 - (4 - カルボキシピペリジノ) - 8 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノピリド [2, 3 - d] ピリミジン



2 - (4 - エトキシカルボニルピペリジノ) - 8 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノピリド [2, 3 - d] ピリミジン 170mgの10mlエタノール溶液に1 N水酸化ナトリウム1.56mlを加え、室温で6 時間攪拌した。1 N塩酸、水を加えて中和した後、析出した結晶を濾取し、標題化合物 121mgを得た。

・ 分子式 ; $C_{21}H_{21}N_5O_4$

・ 収率 (%) ; 76

・ 融点 (°C) ; 255 ~ 256

・ Mass m/e ; 408(M+1)

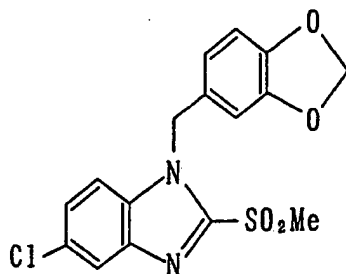
・ NMR δ (DMSO- d_6) ;

1.39(2H, m), 1.80(2H, m), 2.51(1H, m), 3.01(2H, brt, J=11.2Hz),
4.56(2H, d, J=5.6Hz), 4.61(2H, brd, J=12.8Hz), 5.94(2H, s),
6.82(1H, d, J=8.0Hz), 6.84(1H, d, J=8.0Hz), 6.93(1H, s),
7.03(1H, dd, J=8.0Hz, 4.4Hz), 8.38(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz),

8.61(1H, dd, J=4.4Hz, 1.6Hz), 8.70(1H, t, J=5.6Hz), 12.16(1H, brs)

実施例 263

5-クロロ-2-メタンスルホニル-1-(3,4-メチレンジオキシベンジル) ベンズイミダゾール



6-クロロ-2-メルカプトベンズイミダゾール8.89gをジメチルホルムアミド 150mlに溶解し、氷冷下、炭酸カリウム6.65gとヨウ化メチル6.15gを加え、同温で50分間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。乾燥後、減圧下濃縮し、粗6-クロロ-2-メチルチオベンズイミダゾールを得た。

上で得られた粗精製物を塩化メチレン 100mlに溶解し、80% m-C P B A 17.3gを氷冷下加え、室温で一夜攪拌した。チオ硫酸ナトリウム7gを加え、室温で30分間攪拌し、水を加えた。有機層を分取し、乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して6-クロロ-2-メタンスルホニルベンズイミダゾール10gを得た。

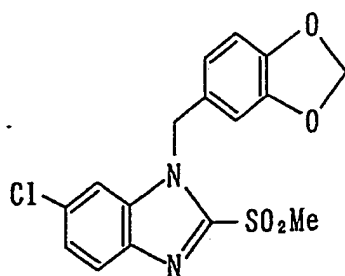
6-クロロ-2-メタンスルホニルベンズイミダゾール 2.3gをジメチルホルムアミド30mlに溶解し、氷冷下60%水素化ナトリウム 480mg、ピペロニルクロリド2.04gを加え、80℃で4時間加熱した。室温で一夜放置後、不溶物を濾去し、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物を得た。

・分子式 ; C₁₆H₁₃ClN₂O₄S

- ・収率 (%) ; 25
- ・融点 (°C) ; 129 ~131
- ・Mass m/e ; 365(MH⁺)
- ・NMR δ (CDCl₃) ;
 3.48(3H, s), 5.64(2H, s), 5.91(2H, s), 6.73~6.76(3H, m),
 7.27(1H, d, J=8.8Hz), 7.31(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz),
 7.80(1H, d, J=2.0Hz)

実施例 264

6-クロロ-2-メタンスルホニル-1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)
ベンズイミダゾール



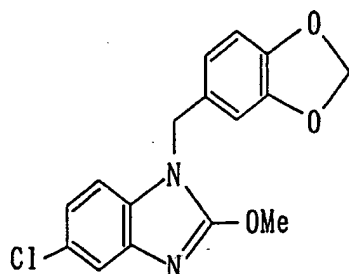
実施例 263において、5-クロロ-2-メタンスルホニル-1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンズイミダゾール溶出後に更に溶出することにより、標題化合物を得た。

- ・分子式 ; C₁₆H₁₃ClN₂O₄S
- ・収率 (%) ; 22
- ・融点 (°C) ; 140 ~142
- ・Mass m/e ; 365(MH⁺)
- ・NMR δ (CDCl₃) ;
 3.48(3H, s), 5.62(2H, s), 5.93(2H, s), 6.73~6.77(3H, m),

7.32(1H, d, J=8.4Hz), 7.33(1H, d, J=1.2Hz), 7.74(1H, dd, J=8.4Hz, 1.2Hz)

実施例 265

5-クロロ-2-メトキシ-1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンズ
イミダゾール



5-クロロ-2-スルホニルメチル-1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンズイミダゾールと6-クロロ-2-スルホニルメチル-1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンズイミダゾールの混合物 448mgをメタノール20mlに溶解し、28%ナトリウムメトキシド10mlを加え、1.5時間加熱還流した。氷冷し、10%塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。乾燥後、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して標題化合物を得た。

・分子式 ; $C_{16}H_{13}ClN_2O_3$

・収率 (%) ; 31

・融点 (°C) ; 117 ~ 118

・Mass m/e ; 317(MH⁺)

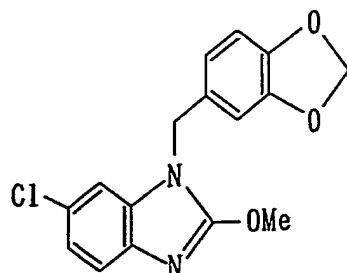
・NMR δ (CDCl₃) ;

4.21(3H, s), 5.01(2H, s), 5.92(2H, s), 6.65(1H, d, J=1.6Hz),

6.68(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 6.73(1H, d, J=8.0Hz),

6.96(1H, d, J=8.4Hz), 7.05(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz),

7.51(1H, d, J=2.0Hz)

実施例 2 6 66-クロロ-2-メトキシ-1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンズイミダゾール

実施例 2 6 5 において、5-クロロ-2-メトキシ-1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンズイミダゾール溶出後に更に溶出することにより、標題化合物を得た。

・分子式 $C_{16}H_{13}ClN_2O_3$

・収率 (%) ; 26

・融点 (°C) ; 133 ~ 134

・Mass m/e ; 317(MH⁺)

・NMR δ (CDCl₃) ;

4.21(3H, s), 4.99(2H, s), 5.92(2H, s), 6.65(1H, d, J=1.6Hz),

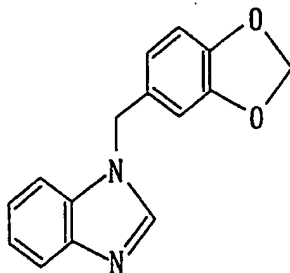
6.68(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 6.74(1H, d, J=8.0Hz), 7.05(1H, d, J=1.6Hz),

7.10(1H, dd, J=8.8Hz, 1.6Hz), 7.43(1H, d, J=8.8Hz)

実施例 2 6 7 ~ 2 8 0

実施例 2 6 3 ~ 2 6 6 の方法に準じて以下の化合物を得た。

実施例 2 6 71-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンズイミダゾール



- ・ 分子式 ; $C_{15}H_{12}N_2O_2$
- ・ 収率 (%) ; 34
- ・ 融点 (°C) ; 107 ~ 108
- ・ Mass m/e ; 253(MH⁺)
- ・ NMR δ (CDCl₃) ;

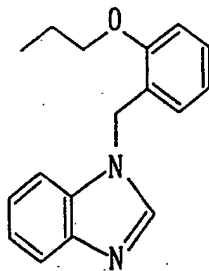
5.23(2H, s), 5.92(2H, s), 6.63(1H, d, J=1.6Hz),

6.70(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 6.76(1H, d, J=8.0Hz), 7.23~7.32(3H, m),

7.80~7.83(1H, m), 7.92(1H, s)

実施例 268

1-(2-プロポキシベンジル)ベンズイミダゾール



- ・ 分子式 ; $C_{17}H_{18}N_2O$
- ・ 収率 (%) ; 89
- ・ 融点 (°C) ; 85~86

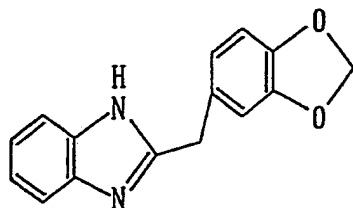
• Mass m/e ; 267(MH⁺)

• NMR δ (CDCl₃) ;

1.02(3H, t, J=7.4Hz), 1.78~1.86(2H, m), 3.95(2H, t, J=6.6Hz),
5.35(2H, s), 6.86~6.90(2H, m), 7.06~7.09(1H, m),
7.23~7.28(3H, m), 7.40~7.43(1H, m), 7.79~7.82(1H, m),
7.99(1H, s)

実施例 269

2 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) ベンズイミダゾール



• 分子式 ; C₁₅H₁₂N₂O₂

• 収率 (%) ; 62

• 融点 (°C) ; 143 ~ 146

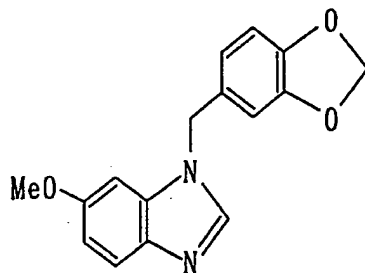
• Mass m/e ; 253(MH⁺)

• NMR δ (DMSO-d₆) ;

4.43(2H, s), 5.99(2H, s), 6.89~6.94(2H, m), 7.09(1H, s),
7.48~7.52(2H, m), 7.72~7.76(2H, m)

実施例 270

1 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) - 6 - メトキシベンズイミダゾール



・分子式 ; $C_{16}H_{14}N_2O_3$

・収率 (%) ; 70

・融点 (°C) ; 134 ~ 135

・Mass m/e ; 283(M+1)⁺

・NMR δ (CDCl₃) ;

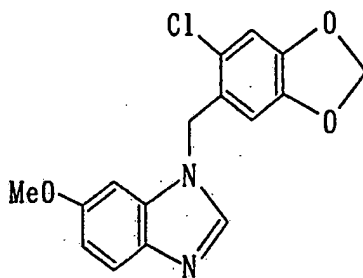
3.82(3H, s), 5.21(2H, s), 5.95(2H, s), 6.64(1H, d, J=1.8Hz),

6.71(1H, dd, J=7.6Hz, 1.8Hz), 6.75(1H, d, J=2.4Hz), 6.78(1H, d, J=7.6Hz),

6.93(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.70(1H, d, J=8.8Hz), 7.90(1H, s)

実施例 271

1-(2-(2-クロロ-4,5-メチレンジオキシベンジル)-6-メトキシベンズ
イミダゾール



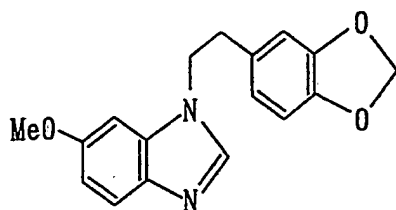
・分子式 ; $C_{16}H_{13}ClN_2O_3$

・収率 (%) ; 81

- ・融点 (°C) : 108 ~ 109
- ・Mass m/e : 317(M+1)⁺
- ・NMR δ (CDCl₃) :
 3.84(3H, s), 5.322(2H, s), 5.97(2H, s), 6.40(1H, s), 6.80(1H, s),
 6.91(1H, s), 6.95(1H, d, J=8.8Hz), 7.72(1H, d, J=8.8Hz), 7.96(1H, s)

実施例 272

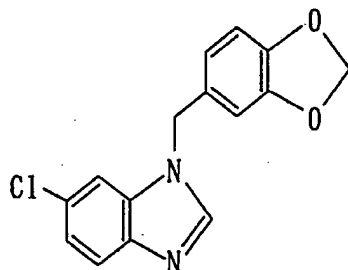
1 - { 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) エチル } - 6 - メトキシベン
ズイミダゾール



- ・分子式 : C₁₇H₁₆N₂O₃
- ・収率 (%) : 69
- ・融点 (°C) : 油状物質
- ・Mass m/e : 297(M+1)⁺
- ・NMR δ (CDCl₃) :
 3.04(2H, t, J=6.8Hz), 3.87(3H, s), 4.31(2H, t, J=6.8Hz),
 5.93(2H, s), 6.43(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 6.52(1H, d, J=2.0Hz),
 6.68(1H, d, J=8.0Hz), 6.77(1H, d, J=2.4Hz), 6.92(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz),
 7.57(1H, s), 7.67(1H, d, J=8.8Hz)

実施例 273

6 - クロロ - 1 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) ベンズイミダゾール



・分子式 ; $C_{15}H_{11}ClN_2O_2$

・融点 (°C) ; 122 ~ 123

・Mass m/e ; 287(MH⁺)

・NMR δ (CDCl₃) ;

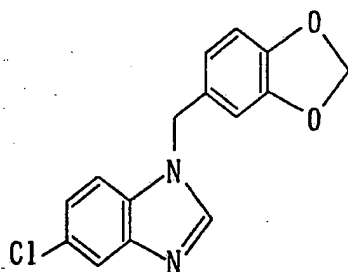
5.18(2H, s), 5.94(2H, s), 6.61(1H, d, J=1.2Hz),

6.68(1H, dd, J=8.0Hz, 1.2Hz), 6.77(1H, d, J=8.0Hz), 7.22~7.40(2H, m),

7.71(1H, d, J=8.8Hz), 7.90(1H, s)

実施例 274

5-クロロ-1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンズイミダゾール



・分子式 ; $C_{15}H_{11}ClN_2O_2$

・収率 (%) ; 83

・融点 (°C) ; 113 ~ 114

・Mass m/e ; 287(MH⁺)

・ NMR δ (CDCl₃) ;

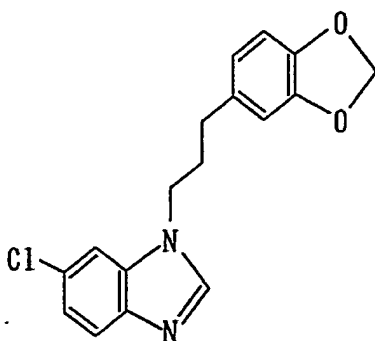
5.20(2H, s), 5.93(2H, s), 6.60(1H, d, J=1.6Hz),

6.67(1H, dd, J=7.6Hz, 1.6Hz), 7.76(1H, d, J=7.6Hz), 7.18~7.20(2H, m),

7.78(1H, s), 7.93(1H, s)

実施例 275

6-クロロ-〔3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピル〕ベンズイ
ミダゾール



・ 分子式 : C₁₇H₁₅ClN₂O₂

・ 収率 (%) ; 40

・ 融点 (°C) ; 107 ~ 109

・ Mass m/e ; 315(MH⁺)

・ NMR δ (CDCl₃) ;

2.13~2.21(2H, m), 2.54(2H, t, J=7.4Hz), 4.11(2H, t, J=7.2Hz),

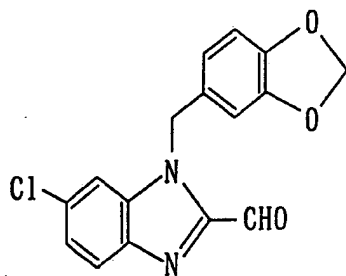
5.94(2H, s), 6.59(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 6.64(1H, d, J=1.6Hz),

6.75(1H, d, J=8.0Hz), 7.24(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz),

7.31(1H, d, J=2.0Hz), 7.71(1H, d, J=8.4Hz), 7.84(1H, s)

実施例 276

6-クロロ-2-ホルミル-1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ペンズ

イミダゾール

・ 分子式 ; $C_{16}H_{11}ClN_2O_3$

・ 収率 (%) ; 55

・ 融点 (°C) ; 120 ~ 122

・ Mass m/e ; 315(MH⁺)

・ NMR δ (CDCl₃) ;

5.71(2H, s), 5.93(2H, s), 6.64(1H, d, J=1.6Hz),

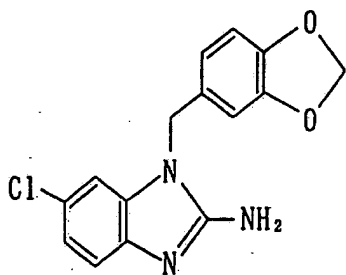
6.70(1H, dd, J=7.6Hz, 1.6Hz), 6.75(1H, d, J=7.6Hz),

7.36(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 7.46(1H, d, J=2.0Hz), 7.86(1H, d, J=8.8Hz),

10.11(1H, s)

実施例 277

2-アミノ-6-クロロ-1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンズイ

ミダゾール

・ 分子式 ; $C_{15}H_{12}ClN_3O_2$

・ 収率 (%) ; 10

・ 融点 (°C) ; 223 ~ 224

・ Mass m/e ; 302(MH⁺)

・ NMR δ (DMSO-d₆) ;

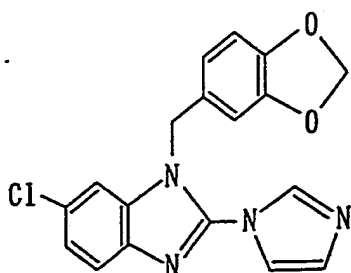
5.13(2H, s), 5.95(2H, s), 6.68~6.71(3H, m), 6.77(1H, d, J=1.6Hz),

6.84(1H, d, J=7.6Hz), 6.90(1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 7.07(1H, d, J=8.4Hz),

7.18(1H, d, J=2.4Hz)

実施例 278

6-クロロ-2-(イミダゾール-1-イル)-1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンズイミダゾール



・ 分子式 ; $C_{18}H_{13}ClN_4O_2$

・ 収率 (%) ; 41

・ 融点 (°C) ; 127 ~ 129

・ Mass m/e ; 353(MH⁺)

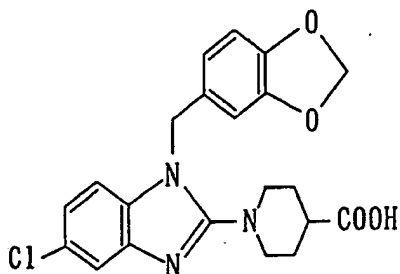
・ NMR δ (CDCl₃) ;

5.20(2H, s), 5.97(2H, s), 6.48~6.50(2H, m), 6.76(1H, d, J=7.2Hz),

7.23~7.35(4H, m), 7.72(1H, d, J=8.4Hz), 7.89(1H, s)

実施例 279

2-(4-カルボキシピペリジノ)-5-クロロ-1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンズイミダゾール



・分子式 ; $C_{21}H_{20}ClN_3O_4$

・収率 (%) ; 84

・融点 (°C) ; 201 ~ 202

・Mass m/e ; 414(MH⁺)

・NMR δ (DMSO-d₆) ;

1.64~1.77(2H, m), 1.84~1.90(2H, m), 2.40~2.46(1H, m),

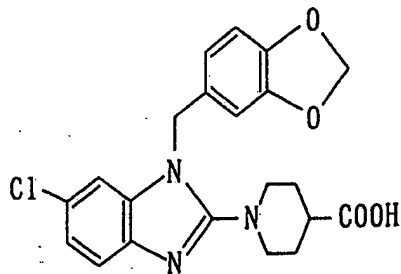
2.92~3.00(2H, m), 3.43~3.47(2H, m), 5.15(2H, s), 5.96(2H, s),

6.60(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 6.72(1H, d, J=1.6Hz), 6.82(1H, d, J=8.0Hz),

7.03(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz), 7.18(1H, d, J=8.4Hz), 7.42(1H, d, J=2.0Hz)

実施例 280

2-(4-カルボキシピペリジノ)-6-クロロ-1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンズイミダゾール



・分子式 ; $C_{21}H_{20}ClN_3O_4$

・融点 (°C) ; アモルファス

・Mass m/e ; 414(MH⁺)

・NMR δ (DMSO-d₆) ;

1.70~1.79(2H, m), 1.80~1.89(2H, m), 2.31~2.42(1H, m),

2.90~2.97(2H, m), 3.39~3.45(2H, m), 5.15(2H, s), 5.96(2H, s),

6.61(1H, d, J=8.0Hz), 6.73(1H, s), 6.83(1H, d, J=8.0Hz),

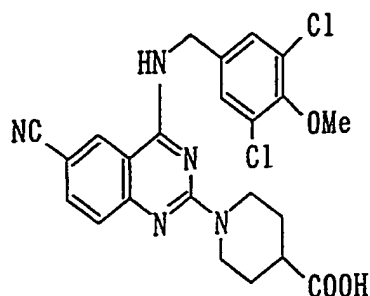
7.06(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz), 7.30(1H, d, J=2.0Hz), 7.38(1H, d, J=8.4Hz)

実施例 281 ~ 291

実施例 88 ~ 94 の方法に準じて以下の化合物を得た。

実施例 281

2 - (4 - カルボキシピペリジノ) - 4 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - メトキシベ
ンジル) アミノ - 6 - シアノキナゾリン



・分子式 ; $C_{23}H_{21}Cl_2N_5O_3$

・収率 (%) ; 98

・融点 (°C) ; 255 ~ 256 (分解)

・Mass m/e ; 486(M+1)⁺

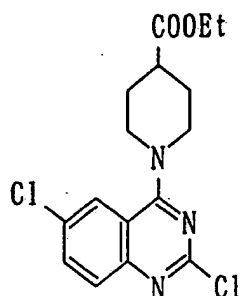
・NMR δ (DMSO-d₆) ;

1.36(2H, brm), 1.80(2H, brm), 2.52(1H, m), 3.03(2H, m), 3.78(3H, s),

4.59(2H, d, J=6.0Hz), 4.59(2H, brm), 7.29(1H, d, J=8.8Hz), 7.50(2H, s),
 7.75(1H, dd, J=8.8Hz, 1.6Hz), 8.53(1H, d, J=1.6Hz),
 8.85(1H, brt, J=6.0Hz), 12.18(1H, brs)

実施例 2 8 2

2, 6-ジクロロ-4-(4-エトキシカルボニルピペリジノ)キナゾリン



・分子式 ; $C_{16}H_{17}Cl_2N_3O_2$

・収率 (%) ; 100

・融点 (°C) ; 101 ~ 103

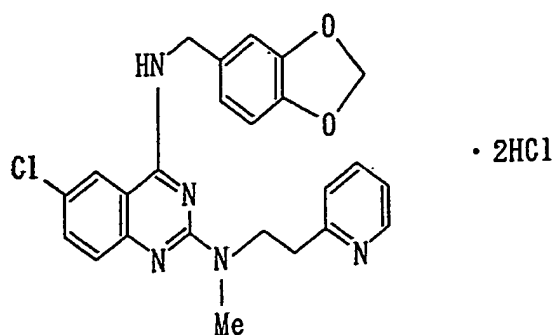
・Mass m/e ; 354(M+1)

・NMR δ (CDCl₃) ;

1.30(3H, t, J=7.2Hz), 1.99(2H, m), 2.14(2H, m), 2.69(1H, m),
 3.35(2H, dt, J=11.2Hz, 2.4Hz), 4.20(2H, q, J=7.2Hz),
 4.31(2H, dt, J=13.6Hz, 3.6Hz), 7.67(1H, dd, J=8.8Hz, 2.2Hz),
 7.76(1H, d, J=8.8Hz), 7.79(1H, d, J=2.2Hz)

実施例 2 8 3

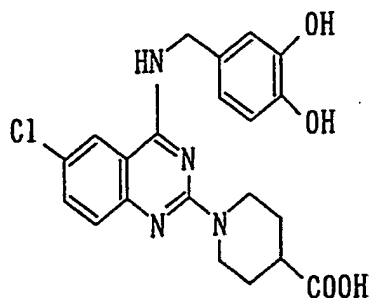
2-[N-[2-(2-ピリジル)エチル]]メチルアミノ-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン 二塩酸塩



- 分子式 ; $C_{24}H_{22}ClN_5O_2 \cdot 2HCl$
- 収率 (%) ; 94
- 融点 (°C) ; 234 ~ 236 (分解)
- Mass m/e ; 448(M+1)⁺
- NMR δ (DMSO-d₆) ;
 3.2~3.3(5H, br), 4.12(2H, br), 4.61(2H, br), 5.97(2H, s),
 6.82(1H, brd), 6.88(1H, brd), 7.00(1H, s), 7.74(2H, br),
 7.86(1H, dd, J=9.2Hz, 2.0Hz), 8.01(1H, br), 8.26(1H, br),
 8.57(1H, d, J=2.0Hz), 8.74(1H, br), 10.16(1H, brs), 12.12(1H, brs)

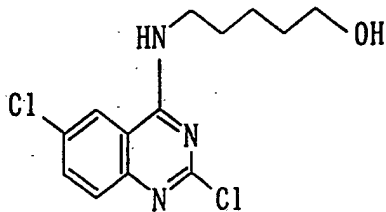
実施例 284

2 - (4 - (カルボキシピペリジノ) - 4 - (3 , 4 - ジヒドロキシベンジル)
アミノ - 6 - クロロキナゾリン



- 分子式 ; $C_{21}H_{21}ClN_4O_4$

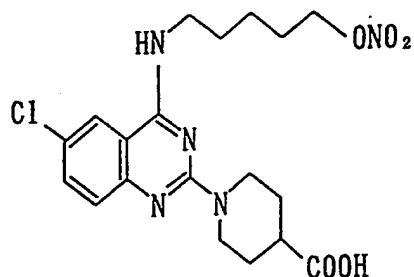
- ・収率 (%) ; 95
- ・融点 (°C) ; 216 ~ 218 (分解)
- ・Mass m/e ; 429(MH⁺)
- ・NMR δ (DMSO-d₆) ;
 1.38~1.47(2H, m), 1.80~1.84(2H, m), 2.44~2.49(1H, m),
 2.93~3.00(2H, m), 4.48(2H, d, J=5.6Hz), 4.57~4.61(2H, m),
 6.60~6.65(2H, m), 6.74(1H, d, J=1.6Hz), 7.24(1H, d, J=8.8Hz),
 7.46(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 8.15(1H, d, J=2.0Hz), 8.48(1H, brs),
 8.675(1H, s), 8.75(1H, s), 12.14(1H, brs)

実施例 2 8 52, 6-ジクロロ-4-(5-ヒドロキシペンチル) アミノキナゾリン

- ・分子式 ; C₁₃H₁₅Cl₂N₃O
- ・収率 (%) ; 82
- ・融点 (°C) ; 134 ~ 135
- ・Mass m/e ; 300(M+1)⁺
- ・NMR δ (CDCl₃) ;
 1.53(2H, m), 1.65(2H, m), 1.76(2H, m), 3.63(2H, m), 3.66(2H, m),
 7.61(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.67(1H, d, J=8.8Hz), 7.85(1H, brs),
 8.20(1H, d, J=2.4Hz)

実施例 2 8 6

2 - (4 - カルボキシピペリジノ) - 4 - (5 - ニトロキシペンチル) アミノ -
6 - クロロキナゾリン



・ 分子式 ; $C_{19}H_{24}ClN_5O_5$

・ 収率 (%) ; 80

・ 融点 (°C) ; 176 ~ 179 (分解)

・ Mass m/e ; 438 (MH⁺)

・ NMR δ (DMSO-d₆) ;

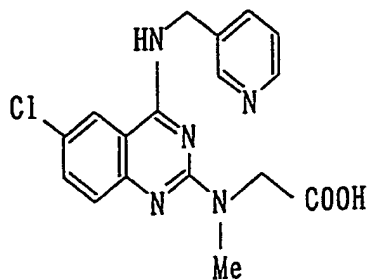
1.34~2.00(10H, m), 2.57~2.64(1H, m), 3.18~3.59(4H, m),

4.44~4.58(4H, m), 7.72~7.86(2H, m), 8.39~8.41(1H, m),

12.31(2H, brs)

実施例 287

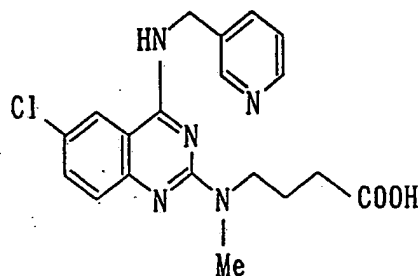
2 - (カルボキシメチル) メチルアミノ - 4 - (3 - ピリジルメチル) アミノ -
6 - クロロキナゾリン



- ・ 分子式 ; $C_{17}H_{16}ClN_5O_2$
- ・ 収率 (%) ; 97
- ・ 融点 (°C) ; 222 ~ 223
- ・ Mass m/e ; 358(M+1)
- ・ NMR δ (DMSO- d_6) ;
 3.10(3H, s), 4.22(2H, brs), 4.63(2H, brs), 7.31(2H, m), 7.48(1H, m),
 7.72(1H, m), 8.14(1H, d, J=2.4Hz), 8.43(1H, d, J=4.8Hz), 8.59(1H, m),
 8.66(1H, brs)

実施例 288

2 - {N - (3 - カルボキシプロピル) - N - メチルアミノ} - 4 - (3 - ピリ
 ジルメチル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン

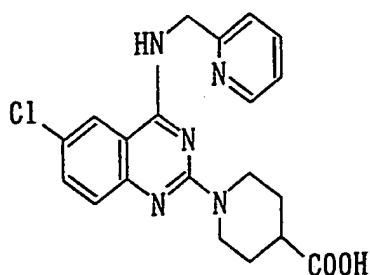


- ・ 分子式 ; $C_{19}H_{20}ClN_5O_2$
- ・ 収率 (%) ; 41
- ・ 融点 (°C) ; 110 ~ 112
- ・ Mass m/e ; 386(M+1)
- ・ NMR δ (DMSO- d_6) ;
 1.67(2H, brs), 2.09(2H, m), 3.02(3H, s), 3.53(2H, t, J=6.8Hz),
 4.67(2H, d, J=5.6Hz), 7.24(2H, d, J=8.8Hz), 7.31(1H, dd, J=8.0Hz, 4.8Hz),

7.47(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 7.73(1H, d, J=8.0Hz), 8.13(1H, d, J=2.0Hz),
8.41(1H, d, J=4.8Hz), 8.58(1H, s), 8.62(1H, brs), 12.04(1H, brs)

実施例 289

2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(2-ピリジルメチル)アミノ-6-
クロロキナゾリン



・分子式 ; $C_{20}H_{20}ClN_5O_2$

・収率(%) ; 92

・融点(°C) ; 235 ~ 237

・Mass m/e ; 398(M+1)

・NMR δ (DMSO- d_6) ;

1.25~1.45(2H, m), 1.71~1.83(2H, m), 2.45~2.54(1H, m),

2.93~3.10(2H, m), 4.37~4.48(2H, m), 4.77(2H, d, J=5.5Hz),

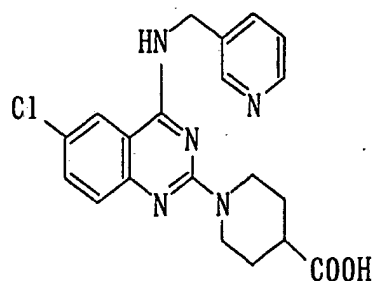
7.25(1H, dd, J=7.7Hz, 5.0Hz), 7.37(1H, d, J=7.7Hz), 7.48(1H, brs),

7.63(1H, brs), 7.73(1H, td, J=7.7Hz, 1.6Hz), 8.34(1H, brs),

8.51(1H, brd, J=5.0Hz), 12.23(1H, brs)

実施例 290

2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3-ピリジルメチル)アミノ-6-
クロロキナゾリン



・分子式 ; $C_{20}H_{20}ClN_5O_2$

・収率 (%) ; 93

・融点 (°C) ; > 250

・Mass m/e ; 398(M+1)

・NMR δ (DMSO- d_6) ;

1.45~1.60(2H, m), 1.84~1.97(2H, m), 2.58~2.68(1H, m),

3.25~3.45(2H, m), 4.45~4.54(2H, m), 4.80(2H, d, J=5.7Hz),

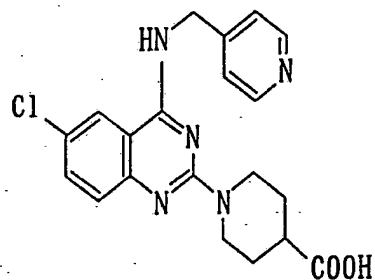
7.41(1H, dd, J=7.9Hz, 4.8Hz), 7.82(1H, dd, J=9.0Hz, 2.0Hz),

7.86~7.96(2H, m), 8.50(1H, d, J=4.8Hz), 8.55(1H, d, J=1.6Hz),

8.69(1H, s)

実施例 291

2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(4-ピリジルメチル)アミノ-6-クロロキナゾリン



・ 分子式 ; $C_{20}H_{20}ClN_5O_2$

・ 収率 (%) ; 89

・ 融点 (°C) ; 167 ~ 168

・ Mass m/e ; 398(M+1)

・ NMR δ (DMSO- d_6) ;

1.24~1.36(2H, m), 1.68~1.77(2H, m), 2.40~2.49(1H, m),

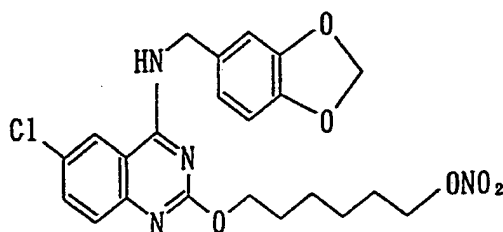
2.86~2.96(2H, m), 4.42~4.50(2H, m), 4.66(2H, d, J=5.7Hz),

7.28(1H, d, J=9.0Hz), 7.34(2H, d, J=6.0Hz), 7.51(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz),

8.18(1H, d, J=2.4Hz), 8.47(2H, d, J=6.0Hz), 8.74(1H, t, J=5.7Hz)

実施例 292

2 - (6 - ニトロキシヘキシルオキシ) - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン



2 - (6 - ヒドロキシヘキシルオキシ) - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン 860mg をピリジン 15ml に溶解し、氷冷下メチルクロリド 570mg を加え、10 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。乾燥後、溶媒を濃縮し、粗 2 - (6 - トシルオキシヘキシルオキシ) - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン 1.2g を得た。

この粗生成物にヨウ化ナトリウム 3g、ジメチルホルムアミド 30ml を加え、60°C で 1 時間加熱した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩化ナトリウ

ム水溶液で洗い、乾燥後、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(6-ヨードヘキシルオキシ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン 450mgを得た。

2-(6-ヨードヘキシルオキシ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン 410mgをアセトニトリル15mlに懸濁し、硝酸銀 900mgを加え、60℃で1時間加熱した。水、酢酸エチルを加え、不溶物をセライト濾去し、有機層を分取し、乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物を 340mg得た。

・分子式 ; $C_{22}H_{23}ClN_4O_6$ (474.5)

・収率 (%) ; 95

・融点 (°C) ; 121 ~122

・Mass ; 475 (MH^+)

・NMR δ ($CDCl_3$) ;

1.42~1.59(4H, m), 1.70~1.89(4H, m), 4.43(4H, q, $J=6.8Hz$),

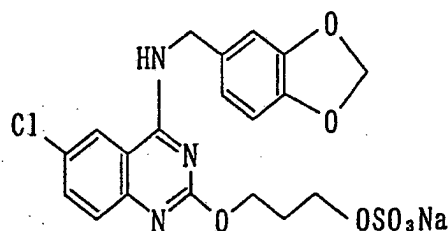
4.73(2H, d, $J=4.4Hz$), 5.95(2H, s), 6.28(1H, br), 6.77(1H, d, $J=8.0Hz$),

6.83(1H, d, $J=8.0Hz$), 6.85(1H, s), 7.54(1H, d, $J=8.8Hz$),

7.58(1H, d, $J=8.8Hz$), 7.66(1H, s)

実施例 293

2-(3-スルホキシプロポキシ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)
アミノ-6-クロロキナゾリン ナトリウム塩



2-(3-ヒドロキシプロポキシ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン 1 g、三酸化硫黄トリメチルアミン錯体 540 mgをピリジン10mlに懸濁し、室温で一夜攪拌する。酢酸エチルを加え、結晶を濾取する。結晶をメタノールに懸濁し、1 N水酸化ナトリウムを加え溶解する。この溶液にエーテルを加えると結晶が析出する。これを濾取して標題化合物を400 mg (32%) 得た。

・ 分子式 ; $C_{19}H_{17}ClN_3NaO_7S$ (489.5)

・ 収率 (%) ; 32

・ 融点 (°C) ; 190 ~192 (分解)

・ Mass ; 490 (MH⁺)

・ NMR δ (DMSO-d₆) ;

1.90~1.95(2H, m), 3.82(2H, t, J=6.4Hz), 4.28(2H, t, J=6.8Hz),

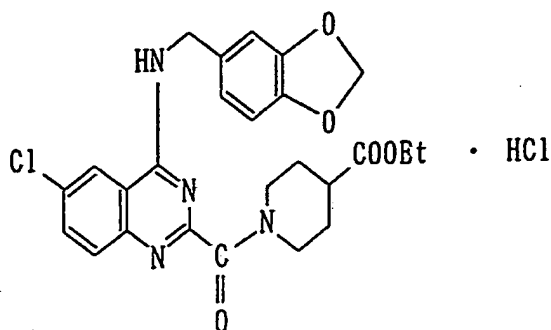
4.61(2H, d, J=5.6Hz), 5.95(2H, s), 6.84(2H, s), 6.98(1H, s),

7.50(1H, d, J=8.8Hz), 7.64(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 8.84(1H, d, J=2.4Hz),

8.79(1H, t, J=1.6Hz)

実施例 294

2-(4-エトキシカルボニルピペリジノ)カルボニル-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン 塩酸塩



2-カルボキシ-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-ク

ロロキナゾリン0.78 g (2.2ミリモル)、イソニペコチン酸エチル0.50 g (3.2ミリモル) のジメチルホルムアミド7 ml 溶液に、氷冷攪拌下、シアノリン酸ジエチル0.50 ml (3.3ミリモル) のジメチルホルムアミド3 ml 溶液、トリエチルアミン0.50 ml (3.6ミリモル) を順次滴下し、30分間氷冷攪拌した後、室温にて3時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、減圧下溶媒を留去し、塩酸-エタノール-エーテルより結晶化させ、標題化合物0.96 g を得た。

・分子式 ; $C_{25}H_{25}ClN_4O_5 \cdot HCl$

・収率 (%) ; 82

・融点 (°C) ; 205 ~ 206 (分解)

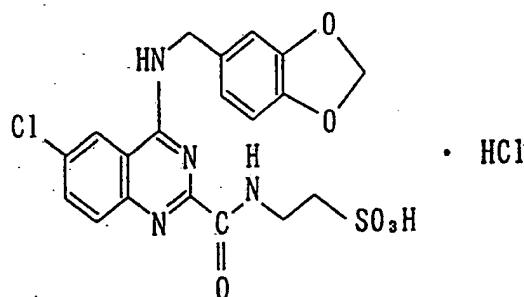
・Mass m/e ; 497(M+1)⁺

・NMR δ (DMSO-d₆) ;

1.18(3H, t, J=7.2Hz), 1.51(2H, m), 1.70(1H, m), 1.95(1H, m), 2.66(1H, m),
3.02(1H, m), 3.11(1H, m), 3.62(1H, m), 4.08(2H, q, J=7.2Hz), 4.31(1H, m),
4.71(1H, dd, J=14.9Hz, 6.0Hz), 4.78(1H, dd, J=14.9Hz, 6.0Hz),
5.97(2H, s), 6.84(1H, d, J=8.0Hz), 6.87(1H, dd, J=8.0Hz, 1.2Hz),
6.97(1H, d, J=1.2Hz), 7.82(1H, d, J=9.2Hz), 7.97(1H, dd, J=9.2Hz, 2.0Hz),
8.67(1H, d, J=2.0Hz), 10.13(1H, brs)

実施例 295

2 - [N - (2 - スルホエチル) カルバモイル] - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン 塩酸塩



2-カルボキシ-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン0.50g(1.4ミリモル)、タウリンナトリウム塩0.28g(1.9ミリモル)のジメチルホルムアミド15ml溶液に、氷冷攪拌下、シアノリン酸ジエチル0.60ml(3.8ミリモル)、トリエチルアミン0.90ml(6.4ミリモル)を順次滴下し、数日間室温攪拌した。反応液に1N塩酸10mlを加え、水を加え、析出晶を濾取し、水で洗った後、風乾し、標題化合物0.61gを得た。

・分子式 ; $C_{19}H_{17}ClN_4O_6S \cdot HCl$

・収率(%) ; 93

・NMR δ (DMSO- d_6) ;

2.76(2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.67(2H, q, $J=6.4$ Hz), 5.01(2H, d, $J=5.6$ Hz),

5.99(2H, s), 6.88(1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.05(1H, dd, $J=7.6$ Hz, 1.6Hz),

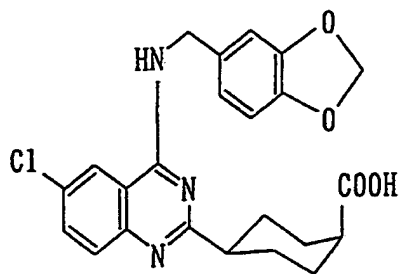
7.11(1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.09(1H, dd, $J=8.8$ Hz, 2.0Hz),

8.13(1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.68(1H, d, $J=2.0$ Hz), 9.97(1H, t, $J=5.6$ Hz),

10.55(1H, brs)

実施例 296

2-(4-シス-カルボキシシクロヘキシル)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン



a) 2-(4-エトキシカルボニルシクロヘキシルカルボニル)アミノ-5-クロロベンツアミド

2-アミノ-5-クロロベンツアミド 塩酸塩1.23g、N,N-ジイソプロピ

ルエチルアミン 3 ml、テトラヒドロフラン 100mlの混合物に、室温で、4-エトキシカルボニルシクロヘキサンカルボニルクロリド 1.5 gを加え、室温で一晩反応させた。水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗った後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30~35% 酢酸エチル/ヘキサン) に付し、標題化合物 1.5 gを得た。(シス、トランスの混合物)

b) 2-(4-エトキシカルボニルシクロヘキシル)-6-クロロキナゾリン-4-オン

a) で得た化合物 1.3 gをエタノール 20mlに懸濁し、そこへ室温でカリウム *t*-ブトキシド 320mgを3回に分けて加え、室温で一晩反応させた。反応液を一部濃縮し、水を加え、次いで 1 N塩酸 3.5mlを加え、析出した結晶を濾取し、水洗後、五酸化リン上で真空乾燥し、標題化合物 1.16 gを得た。(シス、トランスの混合物)

c) 2-(4-シス-エトキシカルボニルシクロヘキシル)-4, 6-ジクロロキナゾリン

b) で得た化合物 1.0 gにオキシ塩化リン 20mlを加え、2時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残渣にクロロホルム 50mlを加えて溶解し、氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルム層を取り、水層をクロロホルム 30mlで抽出し、合わせたクロロホルム層は飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルベッドを通して濾過した。シリカゲルは 10% 酢酸エチル/ヘキサンで洗い、濾液を合わせて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% 酢酸エチル/ヘキサン) に付し、標題化合物 145mgを得た。

・ NMR δ (CDCl₃) :

1.28(3H, t, J=7.2Hz), 1.69~1.78(2H, m), 1.92~2.02(2H, m),

2.05~2.21(4H, m), 2.61~2.68(1H, m), 3.05~3.13(1H, m),

4.17(2H, q, J=7.2Hz), 7.83(1H, dd, J=9.2Hz, 2.4Hz), 7.94(1H, d, J=9.2Hz),
8.19(1H, d, J=2.4Hz)

同時により極性の高い成分として 2-(4-トランス-エトキシカルボニルシクロヘキシル)-4,6-ジクロロキナゾリン 470mgを得た。

・ NMR δ (CDCl₃) :

1.28(3H, t, J=7.2Hz), 1.57~1.69(2H, m), 1.71~1.84(2H, m),

2.13~2.24(4H, m), 1.41(1H, tt, J=12.2Hz, 3.5Hz),

2.99(1H, tt, J=12.2Hz, 3.5Hz), 4.15(2H, q, J=7.2Hz),

7.84(1H, dd, J=9.2Hz, 2.4Hz), 7.94(1H, d, J=9.2Hz), 8.20(1H, d, J=2.4Hz)

d) 2-(4-シス-エトキシカルボニルシクロヘキシル)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン

c) で得た化合物 145mg、3,4-メチレンジオキシベンジルアミン80mg、トリエチルアミン20 μ l、イソプロピルアルコール5mlの混合物を80°Cで3時間反応させ、反応液を濃縮し、酢酸エチル-水で抽出した。酢酸エチル層は、水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15%酢酸エチル/ヘキサン)に付し、標題化合物 190mg を得た。

・ NMR δ (CDCl₃) :

1.25(3H, t, J=7.2Hz), 1.66~1.75(2H, m), 1.84~1.72(2H, m),

2.05~2.23(4H, m), 2.60~2.66(1H, m), 2.85~2.93(1H, m),

4.15(2H, q, J=7.2Hz), 4.74(2H, d, J=5.6Hz), 5.72(1H, t, J=5.6Hz),

5.96(2H, s), 6.79(1H, d, J=8.0Hz), 6.85~6.90(2H, m), 7.58~7.62(2H, m),

7.74(1H, d, J=9.6Hz)

e) 2-(4-シス-カルボキシシクロヘキシル)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン

d) で得られた化合物にエタノール25ml、1 N水酸化ナトリウム水溶液 2 mlを加え、60℃で8時間、さらに加熱還流で3時間反応させた。反応液を室温まで冷却し、1 N塩酸水溶液 2 mlを加え、部分濃縮した。析出した結晶を濾取した後、水、ジエチルエーテルで洗い、五酸化リン上で真空乾燥し、標題化合物 138mgを得た。

・分子式 ; $C_{23}H_{22}ClN_3O_4$

・収率 (%) ; 77

・融点 (°C) ; 152 ~ 153

・Mass m/e ; 440(M+1)

・NMR δ (DMSO- d_6) ;

1.54~1.64(2H, m), 1.66~1.76(2H, m), 1.89~2.02(4H, m),

2.69~2.77(1H, m), 4.63(2H, d, J=5.6Hz), 5.96(2H, s),

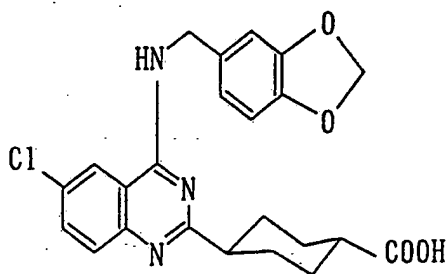
6.84(1H, d, J=8.0Hz) 6.89(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 6.95(1H, d, J=1.6Hz),

7.63(1H, d, J=8.8Hz), 7.71(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 8.36(1H, d, J=2.4Hz),

8.71(1H, t, J=5.6Hz)

実施例 297

2-(4-トランス-カルボキシシクロヘキシル)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン



a) 2-(4-トランス-エトキシカルボニルシクロヘキシル)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン

実施例 296 の c) で得られたトランス異性体 145mg を用い、実施例 296 の d) と同様の操作を行い、標題化合物 180mg を得た。

・ NMR δ (CDCl_3) :

1.27(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.54~1.67(2H, m), 1.70~1.83(2H, m),
 2.08~2.17(4H, m), 2.39(1H, tt, $J=12.2\text{Hz}$, 3.2Hz),
 2.79(1H, tt, $J=12.2\text{Hz}$, 3.2Hz), 4.14(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.76(2H, d, $J=5.5\text{Hz}$),
 5.82(1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 5.96(2H, s), 6.79(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$),
 6.86(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 1.6Hz), 6.90(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.59~7.63(2H, m),
 7.73(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$)

b) 2 - (4 - トランス - カルボキシシクロヘキシル) - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン

a) で得られた化合物を実施例 296 の e) と同様に加水分解し、標題化合物 163mg を得た。

・ 分子式 ; $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_4$

・ 収率 (%) ; 96

・ 融点 ($^{\circ}\text{C}$) ; 245 ~ 246

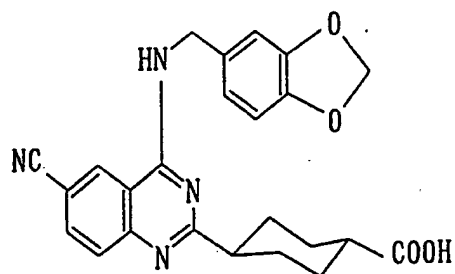
・ Mass m/e ; 440(M+1)

・ NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$) :

1.38~1.50(2H, m), 1.55~1.68(2H, m), 1.94~2.04(4H, m),
 2.34(1H, tt, $J=11.9\text{Hz}$, 3.1Hz), 2.60(1H, tt, $J=11.9\text{Hz}$, 3.1Hz),
 4.66(2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 5.97(2H, s), 6.85(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$),
 6.88(1H, dd, $J=8.1\text{Hz}$, 1.5Hz), 6.98(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.63(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$),
 7.72(1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 2.4Hz), 8.37(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$),
 8.71(1H, brt, $J=5.7\text{Hz}$), 12.04(1H, s)

実施例 298

2-(4-トランス-カルボキシシクロヘキシル)-4-(3,4-メチレンジ
オキシベンジル)アミノ-6-シアノキナゾリン



a) 4-(4-メトキシカルボニルシクロヘキサンカルボニル)アミノベンゼ
ン-1,3-ジカルボキサミド

4-アミノベンゼン-1,3-ジカルボキサミド 3.6g、N,N-ジメチルアニリン 5ml、テトラヒドロフラン 50ml の混合物に 4-メトキシカルボニルシクロヘキサンカルボニルクロリド 5.1g を室温で加え、そのまま一晩反応させた。反応液に水を加え、析出した結晶を濾取し、水、ジエチルエーテルで洗った後、乾燥して、標題化合物 5.77g を得た。

b) 2-(4-メトキシカルボニルシクロヘキシル)-6-カルバモイルキナ
ゾリン-4-オン

a) で得た化合物 5.7g をメタノール 200ml に懸濁し、カリウム t-ブトキシド 1.84g を加え、室温で一晩反応させた。反応液に水、濃塩酸を加え、酸性にして、生じた結晶を濾取した後、水、ジエチルエーテルで洗い、乾燥し、標題化合物 5.04g を得た。

c) 2-(4-トランス-メトキシカルボニルシクロヘキシル)-4-クロロ
-シアノキナゾリン

b) で得た化合物 2.0g、塩化リチウム 2.0g、オキシ塩化リン 40ml の混合物を 6 時間加熱還流した。反応液中の不溶物を濾去した後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル/ヘキサン) に付し、トランス

体とシス体と分離し、標題化合物を 180mg 得た。

・ NMR δ (CDCl₃) :

1.57~1.70(2H, m), 1.72~1.84(2H, m), 2.12~2.26(4H, m),
2.43(1H, tt, J=12.3Hz, 3.2Hz), 3.03(1H, tt, J=11.9Hz, 3.0Hz),
3.71(3H, s), 8.04(1H, dd, J=8.8Hz, 1.6Hz),
8.08(1H, dd, J=8.8Hz, 0.5Hz), 8.62(1H, dd, J=1.6Hz, 0.5Hz)

d) 2-(4-トランス-メトキシカルボニルシクロヘキシル)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-シアノキノゾリン

c) で得られた化合物 180mg、3,4-メチレンジオキシベンジルアミン 100mg、トリエチルアミン 200 μ l、イソプロピルアルコール 5ml の混合物を 80°C で 1 時間反応させた。反応液を濃縮し、酢酸エチル-水で抽出した。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗った後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル/ベンゼン) に付し、標題化合物 157mg を得た。

・ NMR δ (CDCl₃) :

1.55~1.68(2H, m), 1.70~1.82(2H, m), 2.10~2.18(4H, m),
2.42(1H, tt, J=12.3Hz, 3.2Hz), 2.81(1H, tt, J=11.9Hz, 3.0Hz), 3.70(3H, s),
4.78(2H, d, J=5.5Hz), 6.96(2H, s), 6.20(1H, t, J=5.5Hz),
6.80(1H, d, J=7.9Hz), 6.88(1H, dd, J=7.9Hz, 1.6Hz), 6.90(1H, d, J=1.6Hz),
7.82(2H, s), 8.11(1H, s)

e) 2-(4-トランス-カルボキシシクロヘキシル)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-シアノキノゾリン

d) で得られた化合物 157mg、1N 水酸化ナトリウム水溶液 1ml、メタノール 3ml、テトラヒドロフラン 6ml の混合物を室温で 24 時間反応させた。1N 塩酸 1ml を加え、さらに水 5ml を加えて析出した結晶を濾取し、水洗後、乾燥して、標

題化合物 138mgを得た。

・分子式 ; $C_{24}H_{22}N_4O_4$

・収率 (%) ; 91

・融点 (°C) ; 269 ~ 270

・Mass m/e ; 431(M+1)

・NMR δ (DMSO- d_6) ;

1.38~1.50(2H, m), 1.55~1.68(2H, m), 1.95~2.04(4H, m),

2.24(1H, tt, J=11.9Hz, 3.1Hz), 2.63(1H, tt, J=11.9Hz, 3.1Hz),

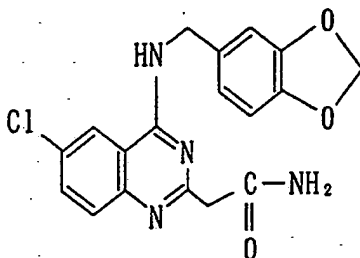
4.68(2H, d, J=5.7Hz), 5.97(2H, s), 6.86(1H, d, J=7.9Hz),

6.90(1H, dd, J=7.9Hz, 1.5Hz), 6.99(1H, d, J=1.5Hz), 7.71(1H, d, J=8.8Hz),

8.01(1H, dd, J=8.8Hz, 1.6Hz), 8.82(1H, d, J=1.6Hz), 8.95(1H, t, J=5.7Hz)

実施例 299

2-カルバモイルメチル-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-
6-クロロキナゾリン



a) 2-エトキシカルボニルメチル-4-(3,4-メチレンジオキシベンジ
ル)アミノ-6-クロロキナゾリン

実施例 296 と同様の操作で標題化合物を得た。

・NMR δ (CDCl₃) ;

1.27(3H, t, J=7.1Hz), 3.93(2H, s), 4.22(2H, q, J=7.1Hz),

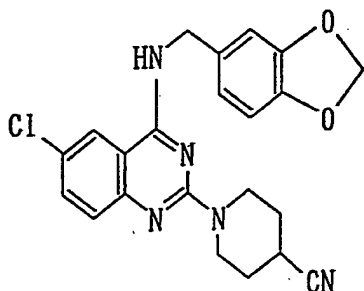
4.71(2H, d, J=5.5Hz), 5.83(1H, t, J=5.5Hz), 5.96(2H, s),
 6.78(1H, d, J=7.9Hz), 6.85(1H, dd, J=7.9Hz, 1.6Hz),
 6.89(1H, d, J=1.6Hz), 7.60~7.65(2H, m), 7.74(1H, d, J=9.0Hz)

b) 2-カルバモイルメチル-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ア
 ミノ-6-クロロキナゾリン

a) で得られた化合物 200mg、エタノール20mlの混合物を氷冷し、ここにアンモニアガスを通じて飽和させ、ゆっくり室温に戻して3日間反応させた。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~20%エタノール/酢酸エチル)に付し、標題化合物24mgを得た。

実施例 300

2-(4-シアノピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ア
 ミノ-6-クロロキナゾリン



2-(4-カルバモイルピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベン
 ジル)アミノ-6-クロロキナゾリン 3.8g (0.0086モル)に塩化チオニル75ml、
 アセトニトリル 150mlを加え、1時間加熱還流した。反応液を減圧下溶媒留去し、
 残渣に飽和重曹水、トリエチルアミンを加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を
 飽和食塩水で洗った後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧下溶媒留去
 した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-n-ヘキサン)
 にて精製後、クロロホルム-n-ヘキサンより再結晶して、標題化合物 3.1gを

得た。

・ 分子式 ; $C_{22}H_{20}ClN_5O_2$

・ 収率 (%) ; 85

・ 融点 (°C) ; 169 ~ 170

・ NMR δ ($CDCl_3$) ;

1.88(2H, m), 1.95(2H, m), 2.87(1H, m), 3.73(2H, m), 4.25(2H, m),

4.67(2H, d, $J=5.6$ Hz), 5.65(1H, t, $J=5.6$ Hz), 5.97(2H, s),

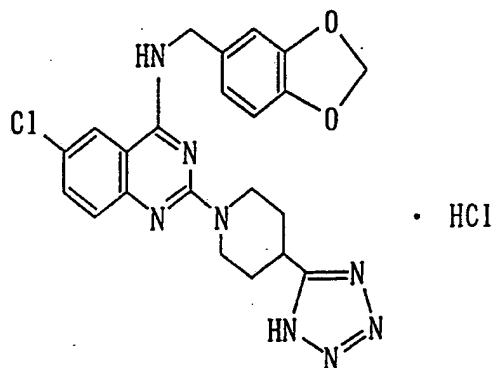
6.79(1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.84(1H, dd, $J=8.0$ Hz, 1.6Hz),

6.87(1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.39(1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.44(1H, d, $J=2.4$ Hz),

7.46(1H, dd, $J=8.8$ Hz, 2.4Hz)

実施例 301

2 - { 4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ピペリジノ } - 4 - (3 , 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - クロロキナゾリン 塩酸塩



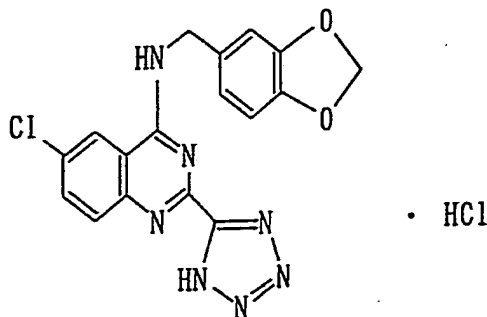
2 - (4 - シアノピペリジノ) - 4 - (3 , 4 - メチレンジオキシベンジル)
アミノ - 6 - クロロキナゾリン 0.50 g (0.0012 モル) 、トリメチルスタニルアジ
ド 0.50 g (0.0024 モル) にトルエン 10 ml を加え、二昼夜加熱還流した。反応液を
減圧下溶媒留去し、残渣をエタノール 10 ml に懸濁させ、1 N 塩酸 10 ml を加え、数
時間室温にて攪拌した。結晶を濾取、水で洗った後、風乾し、標題化合物 0.60 g

を得た。

- ・ 分子式 ; $C_{22}H_{21}ClN_5O_2 \cdot HCl$
- ・ 収率 (%) ; 定量的
- ・ 融点 (°C) ; 212 ~ 214
- ・ Mass m/e ; 465(M+1)⁺
- ・ NMR δ (DMSO-d₆) ;
 1.80(2H, m), 2.17(2H, m), 3.45(2H, m), 4.62(2H, m), 4.69(2H, d, J=5.6Hz),
 5.97(2H, s), 6.86(1H, d, J=7.6Hz), 6.91(1H, dd, J=7.6Hz, 1.6Hz),
 7.01(1H, d, J=1.6Hz), 7.84(1H, dd, J=8.8Hz, 1.6Hz), 7.88(1H, d, J=8.8Hz),
 8.51(1H, d, J=1.6Hz), 10.13(1H, brs), 12.28(1H, brs)

実施例 3 0 2

2 - (1H-テトラゾール-5-イル) - 4 - (3, 4-メチレンジオキシベン
 ジル) アミノ-6-クロロキナゾリン 塩酸塩



実施例 3 0 1 の方法に準じて標題化合物を得た。

- ・ 分子式 ; $C_{17}H_{12}ClN_7O_2 \cdot HCl$
- ・ 収率 (%) ; 37
- ・ 融点 (°C) ; 201 ~ 204 (分解)
- ・ Mass m/e ; 382(MH)⁺

・ NMR δ (DMSO- d_6) ;

4.90(2H, d, $J=5.6$ Hz), 5.97(2H, s), 6.87(1H, d, $J=8.0$ Hz),

6.98(1H, dd, $J=8.0$ Hz, 2.0Hz), 7.11(1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.92~7.94(2H, m),

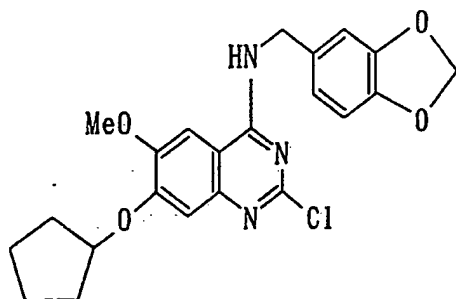
8.60(1H, d, $J=1.6$ Hz), 9.53(1H, brs)

実施例 3 0 3 ~ 4 1 0

前記のいずれかの方法で、以下に示す化合物を合成した。

実施例 3 0 3

2-クロロ-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-メトキシ
-7-シクロペンチルオキシキナゾリン



・ 分子式 ; $C_{22}H_{22}ClN_3O_4$

・ 収率 (%) ; 88

・ 融点 ($^{\circ}C$) ; 176 ~ 177

・ Mass ; 428(M+1)⁺

・ NMR δ ($CDCl_3$) ;

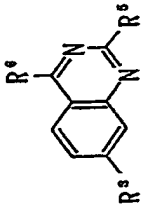
1.64(2H, m), 1.82(2H, m), 1.93(2H, m), 2.02(2H, m), 3.90(3H, s),

4.74(2H, d, $J=5.6$ Hz), 4.85(1H, m), 5.72(1H, t, $J=5.6$ Hz), 5.96(2H, s),

6.79(1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.79(1H, s), 6.87(1H, dd, $J=7.6$ Hz, 1.6Hz),

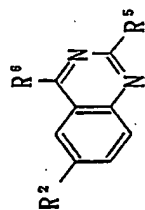
6.90(1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.11(1H, s)

表 7



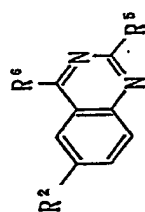
| 実施例 | R ³ | R ⁵ | R ⁶ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|----------------|-------------|-----------|----------|--|----|
| 304 | Cl | | | 264- 265 | 97 | 441(M+1) | δ (DMSO-d ₆) ; 1.70(2H, brs), 1.90(2H, m), 2.54(1H, m) 3.11(2H, m), 3.98(2H, m) 4.40(2H, d, J=6.4Hz), 5.93(2H, s) 6.80(2H, brs), 6.84(1H, brs) 7.02(1H, m), 7.28(1H, m), 7.44(1H, brs) 7.68(1H, d, J=8.8Hz), 12.24(1H, brs) | |
| 305 | Cl | | | 258- 259 | 97 | 441(M+1) | δ (DMSO-d ₆) ; 1.36(2H, m), 1.79(2H, m), 2.47(1H, m) 2.96(2H, t, J=11.2Hz) 4.55(2H, d, J=5.6Hz), 4.58(2H, m) 5.93(2H, s), 6.82(2H, s) 6.92(1H, s) 7.05(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz) 7.23(1H, d, J=2.4Hz) 8.00(1H, d, J=8.8Hz) 8.58(1H, t, J=5.6Hz), 12.15(1H, brs) | |

表 8



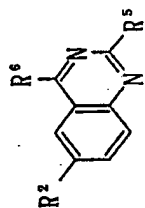
| 実施例 | R ² | R ⁵ | R ⁶ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|----------------|------------|-----------|-----------------------|--|----|
| 306 | CN | | | 74-77 | 93 | 494(MH ⁺) | δ (CDCl ₃) : 1.25(3H, t, J=7.2Hz), 1.64-1.77(2H, m) 1.94-2.01(2H, m), 2.52-2.61(1H, m) 3.04-3.14(2H, m), 3.25(3H, s) 3.91(3H, s), 4.14(3H, q, J=7.2Hz) 4.72-4.81(2H, m), 4.74(2H, s) 6.93(1H, d, J=8.4Hz) 7.19(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz) 7.37(1H, d, J=2.0Hz) 7.43(1H, d, J=8.4Hz) 7.58(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz) 8.06(1H, d, J=2.0Hz) | |
| 307 | CN | | | 196-198 | 44 | 446(MH ⁺) | δ (DMSO-d ₆) : 1.35-1.50(2H, m), 1.79-1.86(2H, m) 2.50-2.55(1H, m), 2.99-3.08(2H, m) 3.30(3H, s), 4.54-4.62(2H, m) 4.81(2H, s), 5.98(2H, s) 6.82(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz) 6.87(1H, d, J=8.0Hz) 6.92(1H, d, J=1.6Hz) 7.33(1H, d, J=2.4Hz) 7.71(1H, dd, J=8.4Hz, 1.6Hz) 8.27(1H, d, J=1.6Hz) | |

表 9



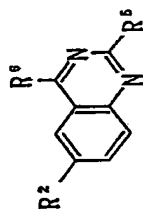
| 実施例 | R ² | R ⁵ | R ⁶ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|----------------|-------------|-----------|-----------------------|--|----|
| 308 | Cl | | | 180- 181 | 99 | 420(M+1) | δ (DMSO-d ₆) ; 1.97(2H, quintet, J=7.4Hz) 2.26(2H, t, J=7.4Hz) 2.72(2H, t, J=7.4Hz) 3.82(3H, s), 4.67(2H, d, J=5.7Hz) 7.08(1H, d, J=8.6Hz) 7.34(1H, dd, J=8.6Hz, 2.2Hz) 7.47(1H, d, J=2.2Hz) 7.64(1H, d, J=9.0Hz) 7.74(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz) 8.37(1H, d, J=2.4Hz) 8.76(1H, t, J=5.7Hz) | |
| 309 | Cl | | | > 250 | 17 | 393(MH ⁺) | δ (DMSO-d ₆) ; 1.28-1.88(10H, m), 2.46-2.48(1H, m) 2.91-3.01(2H, m), 3.35-3.42(4H, m) 4.39(1H, brs), 4.57-4.63(2H, m) 7.22(1H, d, J=8.8Hz) 7.43(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz) 8.11(1H, brt, J=4.0Hz) 8.15(1H, d, J=2.4Hz) | |

表 10



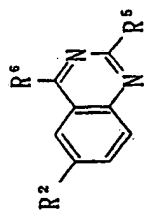
| 実施例 | R ² | R ⁵ | R ⁶ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|----------------|-------------|-----------|-----------------------|--|----|
| 310 | Cl | | | > 250 | 100 | 361(MH ⁺) | δ (DMSO) : 0.23-0.29(2H, m), 0.41-0.48(2H, m) 1.11-1.22(1H, m), 1.40-1.52(2H, m) 1.81-1.87(2H, m), 2.45-2.52(1H, m) 2.93-3.01(2H, m), 3.26-3.35(2H, m) 4.60-4.67(2H, m) 7.25(1H, d, J=9.2Hz) 7.47(1H, dd, J=9.2Hz, 2.4Hz) 8.14(1H, m), 8.16(1H, d, J=2.4Hz) 12.18(1H, brs) | |
| 311 | Cl | Cl | | 172- 174 | 43 | 326(M+1) | δ (DMSO-d ₆) : 1.75(2H, m), 1.98(2H, m), 2.64(1H, m) 3.39(2H, m), 4.23(2H, brd, J=13.2Hz) 7.71(1H, d, J=8.8Hz) 7.84(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz) 7.93(1H, d, J=2.0Hz) | |

表 11



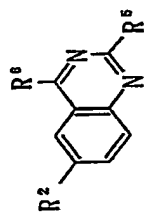
| 実施例 | R ² | R ⁵ | R ⁶ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|----------------|-------------|-----------|-----------------------|--|-----|
| 312 | Cl | | | 260- 262 | 91 | 419(M+1) | δ (DMSO-d ₆) : 1.60(2H, m), 1.74(2H, m) 1.97(4H, brt, J=15.2Hz), 2.68(2H, m) 3.32(2H, t, J=11.6Hz) 3.53(2H, t, J=11.6Hz) 4.36(2H, d, J=13.6Hz) 4.57(2H, d, J=13.2Hz) 7.82(1H, d, J=9.2Hz) 7.86(1H, s), 8.18(1H, d, J=9.2Hz) 13.0(1H, brs) | 塩酸塩 |
| 313 | Cl | | | 159- 160 | 56 | 469(M+1) ⁺ | δ (DMSO-d ₆) : 1.21(3H, t, J=7.2Hz), 1.75(2H, brm) 1.95(2H, brm), 2.65(1H, m) 3.14(2H, brm), 4.00(2H, brm) 4.10(2H, q, J=7.2Hz) 4.43(2H, d, J=6.0Hz), 5.94(2H, s) 6.80(2H, brs), 6.91(1H, brs) 7.34(1H, brd, J=9.2Hz) 7.43(1H, brs) 7.51(1H, dd, J=9.2Hz, 2.4Hz) 7.62(1H, d, J=2.4Hz) | |

表 12



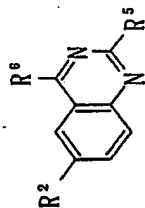
| 実施例 | R ² | R ⁵ | R ⁶ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------------|-----------|----------------------|---|----|
| 314 | Cl | | | 238- 239 (分解点) | 68 | 441(M+) ⁺ | δ (DMSO-d ₆) : 1.75(2H, brm), 1.94(2H, brm) 2.56(1H, m), 3.14(2H, brm) 3.99(2H, brm), 4.43(2H, d, J=6.4Hz) 5.94(2H, s), 6.81(2H, brs) 6.91(1H, brs), 7.34(1H, brd, J=8.8Hz) 7.43(1H, brs) 7.51(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz) 7.62(1H, d, J=2.4Hz) | |
| 315 | Cl | | | 170 (分解点) | 68 | 527(MH) ⁺ | δ (DMSO) : 1.22-1.33(2H, m), 1.36-1.51(4H, m) 1.69-1.82(4H, m), 2.25-2.81(1H, m) 2.97-3.06(2H, m), 3.32-3.52(4H, m) 4.29-4.52(3H, m), 4.72(2H, brs) 5.98(2H, s), 6.80-6.92(2H, m) 7.29(1H, d, J=9.2Hz), 7.45(1H, dd, J=9.2Hz, 1.2Hz) 7.60(1H, d, J=1.2Hz) | |

表 13



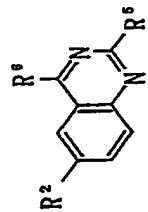
| 實施例 | R ² | R ⁵ | R ⁶ | 融 点 (°C) | 收率 (%) | M a s s | N M R | 備 考 |
|-----|----------------|----------------|----------------|-------------|-----------|-----------------------|---|-----|
| 316 | CN | | | 油状 物質 | 定量的 | 474(MH ⁺) | δ (CDCl ₃) : 1.28(3H, t, J=7.2Hz) 1.66-1.77(2H, m), 1.93-2.01(2H, m) 2.51-2.62(1H, m), 3.09-3.13(2H, m) 3.23(3H, s), 4.14(2H, q, J=7.2Hz) 4.74-4.80(2H, m), 4.79(2H, s) 5.98(2H, s), 6.80-6.84(3H, m) 7.42(1H, d, J=8.8Hz) 7.57(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 8.05(1H, d, J=2.0Hz) | |

表 14



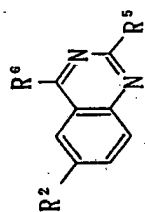
| 実施例 | R ² | R ⁵ | R ⁶ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------------|-----------|-----------------------|---|----|
| 317 | Cl | | | 244- 245 | 定量的 | 443(M+1) ⁺ | δ (DMSO-d ₆) : 1.49(2H, m), 1.88(2H, m), 2.53(1H, m) 3.08(2H, m), 3.74(3H, s) 4.58(2H, d, J=5.2Hz), 4.61(2H, m) 6.71(1H, d, J=8.0Hz) 6.80(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 6.99(1H, d, J=2.0Hz), 7.38(1H, brs) 7.56(1H, brs), 8.25(1H, brs) 8.86(1H, s), 12.19(1H, brs) | |
| 318 | Cl | | | 254- 255 (分解点) | 92 | 443(M+1) ⁺ | δ (DMSO-d ₆) : 1.48(2H, m), 1.88(2H, m), 2.54(1H, m) 3.10(2H, m), 3.72(3H, s), 4.54(2H, m) 4.56(2H, d, J=5.6Hz) 6.77(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz) 6.82(1H, d, J=2.0Hz) 6.84(1H, d, J=8.0Hz) 7.45(1H, brs), 7.60(1H, brs) 8.28(1H, brs), 8.90(1H, s) 12.21(1H, brs) | |

表 15



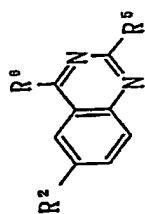
| 実施例 | R ² | R ⁵ | R ⁶ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|----------------|-------------|-----------|-----------------------|---|----|
| 319 | Cl | Cl | | 193- 194 | 58 | 350(M+1) ⁺ | δ (DMSO-d ₆) : 3.71(3H, s), 4.57(2H, d, J=5.6Hz) 6.74(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz) 6.77(1H, d, J=2.0Hz) 6.84(1H, d, J=8.4Hz) 7.62(1H, d, J=8.8Hz) 7.79(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz) 8.46(1H, d, J=2.4Hz) 8.91(1H, s), 9.22(1H, t, J=5.6Hz) | |

表 16



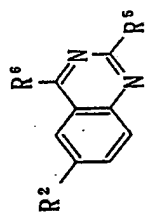
| 実施例 | R ² | R ⁵ | R ⁶ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|----------------|-------------|-----------|-----------------------|---|----|
| 320 | Cl | | | 173- 174 | 78 | 471(M+1) ⁺ | δ (CDCl ₃) : 1.26(3H, t, J=7.2Hz), 1.72(2H, m) 1.98(2H, m), 2.56(1H, m), 3.05(2H, m) 3.88(3H, s), 4.15(2H, q, J=7.2Hz) 4.68(2H, d, J=5.2Hz), 4.82(2H, m) 5.56(1H, t, J=5.2Hz), 5.65(1H, brs) 6.90(3H, m), 7.39(1H, d, J=8.8Hz) 7.42(1H, d, J=2.4Hz) 7.44(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz) | |
| 321 | Cl | | | 170- 171 | 91 | 471(M+1) ⁺ | δ (CDCl ₃) : 1.26(3H, t, J=7.2Hz), 1.72(2H, m) 1.97(2H, m), 2.55(1H, m), 3.04(1H, m) 3.90(3H, s), 4.15(2H, q, J=7.2Hz) 4.66(2H, d, J=5.2Hz), 4.80(2H, m) 5.57(1H, t, J=5.2Hz), 5.68(1H, brs) 6.83(1H, d, J=8.0Hz) 6.87(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz) 6.97(1H, d, J=2.0Hz), 7.38(1H, d, J=8.8Hz) 7.41(1H, d, J=2.4Hz) 7.43(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz) | |

表 17



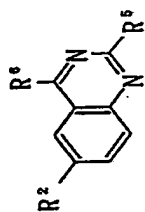
| 実施例 | R ² | R ⁵ | R ⁶ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|----------------|------------|-----------|-----------------------|--|-----|
| 322 | Cl | | | > 260 | 99 | 476(M+1) ⁺ | δ (DMSO-d ₆) : 1.53(2H, m), 1.90(2H, m), 2.62(1H, m) 3.29(2H, m), 4.41(2H, m) 4.83(2H, d, J=5.6Hz) 7.74(1H, d, J=8.4Hz) 7.76(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz) 7.85(1H, d, J=8.4Hz) 7.90(1H, d, J=8.4Hz) 8.15(1H, d, J=2.0Hz), 8.51(1H, s) 10.34(1H, brs), 12.28(1H, brs) | 塩酸塩 |
| 323 | Cl | | | > 260 | 65 | 446(M+1) ⁺ | δ (DMSO-d ₆) : 1.58(2H, m), 1.95(2H, m), 2.63(1H, m) 3.32(2H, m), 4.45(2H, m) 4.62(2H, d, J=5.2Hz), 5.33(2H, brs) 6.58(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz) 6.79(1H, d, J=2.0Hz) 7.13(1H, d, J=8.0Hz) 7.85(1H, d, J=8.8Hz) 7.89(1H, d, J=8.8Hz) 8.51(1H, s), 10.14(1H, brs) 12.22(1H, brs) | 塩酸塩 |

表 18



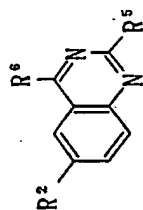
| 実施例 | R ² | R ⁵ | R ⁶ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------------|-----------|-----------------------|---|----|
| 324 | Cl | | | 218- 219 (分解点) | 25 | 476(M+1) ⁺ | δ (DMSO-d ₆) : 1.20(3H, t, J=7.2Hz), 1.57(2H, m) 1.96(2H, m), 2.73(1H, m), 3.31(2H, m) 4.08(2H, q, J=7.2Hz), 4.49(2H, m) 4.61(2H, d, J=5.6Hz) 6.59(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz) 6.79(1H, d, J=2.0Hz) 7.13(1H, d, J=8.0Hz) 7.85(1H, dd, J=9.2Hz, 2.4Hz) 7.93(1H, d, J=9.2Hz) 8.53(1H, d, J=2.4Hz) 10.19(1H, brt, J=5.6Hz) 12.31(1H, brs) | |
| 325 | Cl | Cl | | 186- 187 | 77 | 350(M+1) ⁺ | δ (DMSO-d ₆) : 3.74(3H, s), 4.58(2H, d, J=5.6Hz) 6.70(1H, d, J=8.0Hz) 6.75(1H, d, J=8.0Hz, 1.6Hz) 7.00(1H, d, J=1.6Hz) 7.61(1H, d, J=8.8Hz) 7.78(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz) 8.46(1H, d, J=2.4Hz), 8.87(1H, s) 8.19(1H, t, J=5.6Hz) | |

表 19



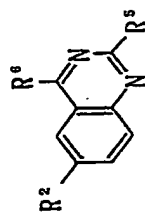
| 実施例 | R ² | R ⁵ | R ⁶ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|----------------|-------------|-----------|-----------------------|--|-----|
| 326 | Cl | | | 175- 176 | 76 | 475(M+1) ⁺ | δ (DMSO-d ₆) ; 1.198(3H, t, J=7.2Hz) 1.203(3H, t, J=7.2Hz), 1.65(2H, m) 1.78(2H, m), 2.01(4H, m), 2.76(1H, m) 2.82(1H, m), 3.31(2H, m), 3.55(2H, m) 4.09(2H, q, J=7.2Hz) 4.10(2H, q, J=7.2Hz), 4.41(2H, m) 4.53(2H, m) 7.84(1H, dd, J=8.8Hz, 1.6Hz) 7.90(1H, d, J=1.6Hz) 8.00(1H, d, J=8.8Hz) | 塩酸塩 |
| 327 | Cl | Cl | | 220- 221 | 71 | 383(M+1) ⁺ | δ (DMSO-d ₆) ; 4.81(2H, d, J=5.6Hz) 7.67(1H, d, J=8.4Hz) 7.71(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz) 7.74(1H, d, J=8.4Hz) 7.84(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz) 8.11(1H, d, J=2.0Hz) 8.44(1H, d, J=2.0Hz) 9.39(1H, t, J=5.6Hz) | |

表 20



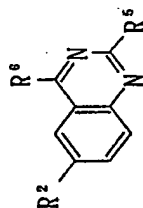
| 実施例 | R ² | R ⁵ | R ⁶ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|----------------|-------------|-----------|-----------------------|--|-----|
| 328 | Cl | | | 230- 231 | 73 | 504(M+1) ⁺ | δ (DMSO-d ₆) ; 1.20(3H, t, J=7.2Hz), 1.51(2H, m) 1.89(2H, m), 2.72(1H, m), 3.27(2H, m) 4.08(2H, q, J=7.2Hz), 4.44(2H, m) 4.82(2H, d, J=5.6Hz) 7.73(1H, d, J=8.4Hz) 7.76(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz) 7.85(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz) 7.92(1H, d, J=8.8Hz) 8.14(1H, d, J=2.0Hz) 8.52(1H, d, J=2.0Hz), 10.35(1H, brs) 12.35(1H, brs) | 塩酸塩 |
| 329 | Cl | | | > 260 | 65 | 446(M+1) ⁺ | δ (DMSO-d ₆) ; 1.58(2H, m), 1.95(2H, m), 2.63(1H, m) 3.32(2H, m), 4.45(2H, m) 4.62(2H, d, J=5.2Hz), 5.33(2H, brs) 6.58(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz) 6.79(1H, d, J=2.0Hz) 7.13(1H, d, J=8.0Hz) 7.85(1H, d, J=8.8Hz) 7.89(1H, d, J=8.8Hz), 8.51(1H, s) 10.14(1H, brs), 12.22(1H, brs) | 塩酸塩 |

表 21



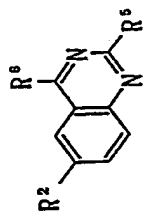
| 実施例 | R ² | R ⁵ | R ⁶ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|----------------|-------------|-----------|-----------------------|--|----|
| 330 | OMe | H | | 油状 物質 | 85 | | δ (CDCl ₃) : 1.95-2.10(3H, m), 2.37(1H, m) 3.58(3H, s), 4.05-4.20(2H, m) 5.58(1H, m), 5.93(1H, s), 5.94(1H, s) 6.78(1H, d, J=8.4Hz), 6.84(1H, s) 6.85(1H, d, J=8.4Hz) 7.30(1H, d, J=10.0Hz), 7.35(1H, s) 7.74(1H, d, J=10.0Hz), 8.53(1H, s) | |
| 331 | Cl | | | 139- 140 | 83 | 485(M+1) ⁺ | δ (DMSO-d ₆) : 1.44(2H, m), 1.82(2H, m), 2.03(2H, m) 2.46(1H, m), 2.94(2H, m), 3.59(2H, m) 3.96(2H, t, J=6.0Hz), 4.62(2H, m) 5.91(2H, s) 6.32(1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz) 6.56(1H, d, J=2.4Hz) 6.75(1H, d, J=8.4Hz) 7.22(1H, d, J=8.8Hz) 7.44(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz) 8.05(1H, brt), 8.08(1H, d, J=2.4Hz) 12.14(1H, brs) | |

表 22



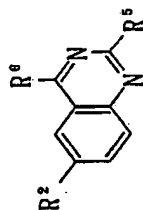
| 実施例 | R ² | R ⁵ | R ⁶ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|----------------|-------------|-----------|-----------------------|---|-----|
| 332 | Cl | | | 184- 185 | 97 | 513(M+1) ⁺ | δ (DMSO-d ₆) : 1.18(3H, t, J=7.2Hz), 1.59(2H, m) 1.95(2H, m), 2.05(2H, m), 2.72(1H, m) 3.3(2H, m), 3.71(2H, m) 3.98(2H, t, J=6.0Hz) 4.07(2H, q, J=7.2Hz), 4.48(2H, m) 5.91(2H, s) 6.29(1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz) 6.52(1H, d, J=2.4Hz) 6.74(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(2H, brs) 8.41(1H, brs), 9.59(1H, brs) 12.07(1H, brs) | 塩酸塩 |
| 333 | Cl | Cl | | 148- 149 | 87 | 392(M+1) ⁺ | δ (CDCl ₃) : 2.21(2H, m), 3.88(2H, m) 4.16(2H, t, J=5.4Hz), 5.94(2H, s) 6.39(1H, dd, J=8.4Hz, 2.8Hz) 6.56(1H, d, J=2.8Hz), 6.72(1H, brs) 6.74(1H, d, J=8.4Hz) 7.63(1H, d, J=2.0Hz) 7.66(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz) 7.70(1H, d, J=8.8Hz) | |

表 23



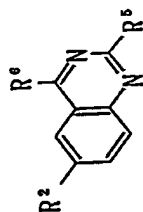
| 实施例 | R ² | R ⁵ | R ⁶ | 熔点 (°C) | 收率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------------|-----------|-----------------------|--|----|
| 334 | Cl | | | 240- 241 (分解点) | 60 | 397(M+1) ⁺ | δ (DMSO-d ₆) ; 1.39(2H, m), 1.80(2H, m), 2.47(1H, m) 2.96(2H, m), 4.57(2H, m) 4.66(2H, d, J=5.6Hz) 7.15-7.45(6H, m) 7.48(1H, dd, J=9.2Hz, 1.6Hz) 8.17(1H, d, J=1.6Hz), 8.64(1H, brs) 12.15(1H, brs) | |
| 335 | CN | | | 176- 177 | 40 | 466(MH ⁺) | δ (CDCl ₃) ; 1.62-1.79(2H, m), 1.96-2.03(2H, m) 1.57-1.64(1H, m), 3.08-3.18(2H, m) 3.25(3H, s), 3.91(3H, s) 4.70-4.79(2H, m), 4.80(2H, s) 6.93(1H, d, J=8.4Hz) 7.19(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz) 7.36(1H, d, J=2.0Hz) 7.45(1H, d, J=8.8Hz) 7.58(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz) 8.06(1H, d, J=2.0Hz) | |

表 24



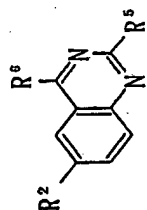
| 実施例 | R ² | R ⁵ | R ⁶ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|----------------|-------------|-----------|-----------------------|--|----|
| 336 | CN | Cl | | 156- 158 | 89 | 353(MH ⁺) | δ (DMSO-d ₆) ; 3.42(3H, s), 4.93(2H, s), 5.99(2H, s) 6.86(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz) 6.90(1H, d, J=8.0Hz) 6.98(1H, d, J=1.6Hz) 7.73(1H, d, J=8.4Hz) 8.08(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz) 8.63(1H, d, J=2.0Hz) | |
| 337 | CN | Cl | | 173- 175 | 86 | 373(MH ⁺) | δ (DMSO-d ₆) ; 3.44(3H, s), 3.83(3H, s), 4.95(2H, s) 7.13(1H, d, J=8.8Hz) 7.34(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz) 7.50(1H, d, J=2.4Hz) 7.74(1H, d, J=8.8Hz) 8.08(1H, dd, J=8.8Hz, 1.6Hz) 8.65(1H, d, J=1.6Hz) | |

表 25



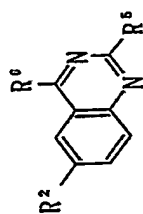
| 実施例 | R ² | R ⁵ | R ⁶ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|----------------|-------------|-----------|-----------------------|---|----|
| 338 | Cl | -COOH | | 187- 188 | 93 | 378(M+1) ⁺ | δ (DMSO-d ₆) ; 3.83(3H, s), 4.75(2H, d, J=5.6Hz) 7.10(1H, d, J=8.4Hz) 7.38(1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz) 7.53(1H, d, J=2.4Hz) 7.84(1H, d, J=8.8Hz) 7.88(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz) 8.50(1H, d, J=2.0Hz) 9.15(1H, brt, J=5.6Hz) | |
| 339 | Cl | | | 180- 181 | 99 | 420(M+1) ⁺ | δ (DMSO-d ₆) ; 1.97(2H, quintet, J=7.4Hz) 2.26(2H, t, J=7.4Hz) 2.72(2H, t, J=7.4Hz), 3.82(3H, s) 4.67(2H, d, J=5.7Hz) 7.08(1H, d, J=8.6Hz) 7.34(1H, dd, J=8.6Hz, 2.2Hz) 7.47(1H, d, J=2.2Hz) 7.64(1H, d, J=9.0Hz) 7.74(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz) 8.37(1H, d, J=2.4Hz) 8.76(1H, t, J=5.7Hz) | |

表 26



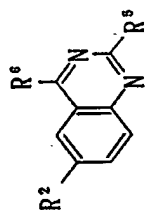
| 実施例 | R ² | R ⁵ | R ⁶ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|----------------|-------------|-----------|-----------------------|--|-----|
| 340 | Cl | | | 173- 174 | 88 | 483(M+1) ⁺ | δ (DMSO-d ₆) ; 1.20(3H, t, J=7.2Hz), 1.67(2H, m) 2.01(2H, m), 2.77(1H, m) 2.89(2H, t, J=7.2Hz), 3.39(2H, m) 3.75(2H, m), 4.10(2H, q, J=7.2Hz) 4.56(2H, m), 5.96(2H, s) 6.69(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz) 6.80(1H, d, J=8.0Hz) 6.86(1H, d, J=1.6Hz) 7.83(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz) 7.95(1H, d, J=8.8Hz) 8.44(1H, d, J=2.4Hz), 9.69(1H, brs) 12.34(1H, brs) | 塩酸塩 |
| 341 | Cl | | | 186- 187 | 75 | 455(M+1) ⁺ | δ (DMSO-d ₆) ; 1.50(2H, m), 1.88(2H, m), 2.52(1H, m) 2.86(2H, t, J=7.4Hz), 3.03(2H, m) 3.63(2H, m), 4.65(2H, m), 5.96(2H, s) 6.69(1H, d, J=8.0Hz) 6.82(1H, d, J=8.0Hz), 6.83(1H, s) 7.27(1H, d, J=9.2Hz) 7.48(1H, dd, J=9.2Hz, 2.4Hz) 8.10(1H, d, J=2.4Hz), 8.17(1H, brs) 12.19(1H, brs) | |

表 27



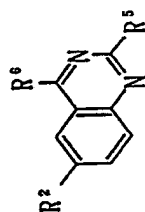
| 实施例 | R ² | R ⁵ | R ⁶ | 熔点 (°C) | 收率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|----------------|-------------|-----------|-----------------------|--|-----|
| 342 | Cl | | | 166- 167 | 95 | 425(M+1) ⁺ | δ (DMSO-d ₆) ; 1.19(3H, t, J=7.2Hz), 1.57(2H, m) 1.94(2H, m), 2.73(1H, m), 3.31(2H, m) 4.08(2H, q, J=7.2Hz), 4.48(2H, m) 4.77(2H, d, J=5.6Hz) 7.25-7.45(5H, m), 7.85(2H, s) 8.52(1H, s), 10.19(1H, brs) 12.19(1H, brs) | 盐酸盐 |
| 343 | Cl | | | 212- 213 | 41 | 477(M+1) ⁺ | δ (DMSO-d ₆) ; 1.12(3H, t, J=7.2Hz), 1.80(2H, brs) 2.23(2H, brs), 3.24(3H, s) 3.73(2H, brs), 3.82(3H, s) 3.99(2H, q, J=7.2Hz) 4.71(2H, d, J=6.0Hz) 7.09(1H, d, J=8.8Hz) 7.35(1H, d, J=8.4Hz), 7.48(1H, s) | 盐酸盐 |

表 28



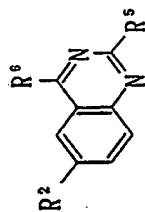
| 実施例 | R ² | R ⁵ | R ⁶ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|----------------|-------------|-----------|-----------------------|--|----|
| 344 | Cl | | | 140- 141 | 81 | 449(M+1) ⁺ | δ (DMSO-d ₆) : 1.74(2H, brm), 1.59(2H, brm) 3.10(3H, s), 3.61(2H, t, J=7.2Hz) 3.81(3H, s), 4.61(2H, d, J=5.6Hz) 7.07(1H, d, J=8.4Hz) 7.31(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz) 7.36(1H, brs), 7.43(1H, d, J=2.0Hz) 7.55(1H, brs), 8.20(1H, brs) 12.03(1H, brs) | |
| 345 | CN | Cl | | 248- 249 | 78 | 393(M+1) ⁺ | δ (DMSO-d ₆) : 3.81(3H, s), 4.71(2H, d, J=5.6Hz) 7.55(2H, s), 7.76(1H, d, J=8.4Hz) 8.14(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz) 8.88(1H, d, J=2.0Hz) 9.49(1H, brt, J=5.6Hz) | |

表 29



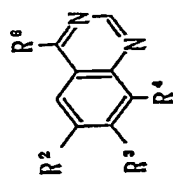
| 実施例 | R ² | R ⁵ | R ⁶ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|----------------|-------------|-----------|-----------------------|--|----|
| 346 | CN | | | 207- 208 | 82 | 514(M+1) ⁺ | δ (DMSO-d ₆) ; 1.17(3H, t, J=7.2Hz), 1.36(2H, brm) 1.82(2H, brm), 2.62(1H, m) 3.03(2H, m), 3.78(3H, s) 4.05(2H, q, J=7.2Hz) 4.59(2H, brd, J=5.6Hz) 4.63(2H, brm), 7.29(1H, d, J=8.8Hz) 7.50(2H, s) 7.75(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz) 8.53(1H, d, J=2.0Hz) 8.86(1H, brt, J=5.6Hz) | |
| 347 | Cl | | | 74-77 | 19 | 572(MH ⁺) | δ (CDCl ₃) ; 1.25-2.02(12H, m), 2.47-2.57(1H, m) 3.02-3.18(2H, m), 3.50-3.58(2H, m) 4.42(2H, t, J=6.6Hz) 4.68-4.74(2H, m), 4.75(2H, s) 5.47(2H, s), 6.80-6.81(3H, m) 7.41(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz) 7.50(1H, d, J=8.0Hz) 7.62(1H, d, J=2.0Hz) | |

表 30



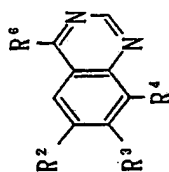
| 実施例 | R ² | R ⁵ | R ⁶ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------------|-----------|-----------------------|--|----|
| 348 | NC | | | > 250 | 62 | | δ (DMSO-d ₆) ; 1.40(2H, m), 1.72(2H, m), 2.34(1H, m) 2.54(2H, t, J=7.2Hz), 2.89(2H, m) 3.31(2H, m), 3.82(3H, s) 4.59(2H, d, J=5.6Hz), 4.78(2H, m) 7.09(1H, d, J=8.4Hz) 7.28(1H, d, J=8.4Hz) 7.32(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz) 7.45(1H, d, J=2.0Hz) 7.72(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz) 7.74(1H, t, J=5.6Hz) 8.54(1H, d, J=2.0Hz) 8.77(1H, t, J=5.6Hz) | |
| 349 | Cl | | | 216- 218 (分解点) | 95 | 429(MH ⁺) | δ (DMSO-d ₆) ; 1.38-1.47(2H, m), 1.80-1.84(2H, m) 2.44-2.49(1H, m), 2.93-3.00(2H, m) 4.48(2H, d, J=5.6Hz) 4.57-4.61(2H, m), 6.60-6.65(2H, m) 6.74(1H, d, J=1.6Hz) 7.24(1H, d, J=8.8Hz) 7.46(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz) 8.15(1H, d, J=2.0Hz), 8.48(1H, brs) 8.675(1H, s), 8.75(1H, s) 12.14(1H, brs) | |

表 31



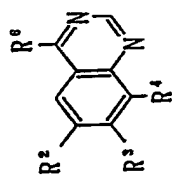
| 実施例 | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------|-----------|-----------------------|--|----|
| 350 | MeO | MeO | MeO | | 163- 164 | 70 | 362(M+1) ⁺ | δ (CDCl ₃) : 1.41(2H, m), 2.16(2H, m), 2.60(1H, m) 3.69(2H, m), 4.02(3H, s), 4.03(3H, s) 4.11(3H, s), 4.55(2H, m), 4.63(1H, s) 5.06(1H, s), 5.75(1H, brs) 6.83(1H, brs), 8.59(1H, s) | |
| 351 | MeO | MeO | MeO | | 173- 174 | 37 | 376(M+1) ⁺ | δ (CDCl ₃) : 1.86(2H, m), 1.79(2H, m) 2.14(2H, dd, J=14.4Hz, 5.6Hz) 2.27(1H, m), 3.68(2H, m), 3.99(3H, s) 4.02(3H, s), 4.11(3H, s), 4.50(2H, m) 4.62(1H, s), 5.03(1H, s), 5.78(1H, brs) 6.76(1H, s), 8.60(1H, s) | |
| 352 | MeO | MeO | MeO | | 170- 171 | 70 | 362(M+1) ⁺ | δ (CDCl ₃) : 1.87(2H, m), 1.99(2H, m), 2.63(1H, m) 3.73(2H, m), 4.00(3H, s), 4.03(3H, s) 4.11(3H, s), 4.53(2H, m), 4.80(1H, s) 5.17(1H, s), 6.14(1H, brs), 6.80(1H, s) 8.59(1H, s) | |

表 32



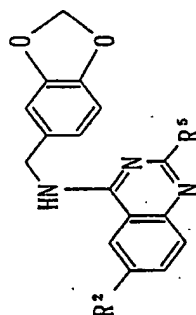
| 実施例 | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁶ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------|-----------|-----------------------|---|----|
| 353 | MeO | MeO | MeO | | 143- 144 | 24 | 376(M+1) ⁺ | δ (CDCl ₃) ; 1.77(2H, m), 1.80(2H, m), 1.97(2H, m) 2.07(1H, m), 3.64(2H, m), 3.98(3H, s) 4.03(3H, s), 4.10(3H, s), 4.58(2H, m) 4.83(1H, s), 5.12(1H, s), 6.24(1H, brs) 6.92(1H, s), 8.60(1H, s) | |
| 354 | MeO | MeO | MeO | | 139- 140 | 88 | 303(M+1) ⁺ | δ (CDCl ₃) ; 2.16(2H, quintet, J=6.8Hz) 2.52(1H, t, J=6.8Hz) 3.85(2H, dt, J=6.8Hz, 6.0Hz) 3.99(3H, s), 4.03(3H, s), 4.10(3H, s) 6.29(1H, brs), 6.90(1H, s), 8.60(1H, s) | |
| 355 | MeO | MeO | MeO | | 160- 161 | 94 | 317(M+1) ⁺ | δ (CDCl ₃) ; 1.81(2H, m), 1.94(2H, m) 2.47(2H, t, J=6.8Hz) 3.75(2H, dt, J=6.8Hz, 6.0Hz) 4.00(3H, s), 4.03(3H, s), 4.11(3H, s) 5.91(1H, brs), 6.82(1H, s), 8.60(1H, s) | |

表 33



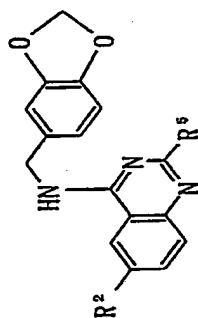
| 実施例 | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------|-----------|-----------------------|---|----|
| 356 | MeO | MeO | MeO | | 155- 156 | 75 | 331(M+1) ⁺ | δ (CDCl ₃) : 1.6-1.8(6H, m), 2.40(2H, t, J=7.0Hz) 3.70(2H, dt, J=7.0Hz, 5.6Hz) 4.00(3H, s), 4.03(3H, s), 4.11(3H, s) 6.00(1H, brs), 6.84(1H, s), 8.60(1H, s) | |

表 34



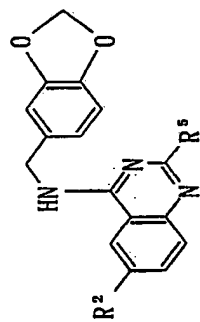
| 実施例 | R ² | R ⁵ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|----------------------|-----------|-----------------------|---|----|
| 357 | Cl | | 225- 227 | 85 | 483(M+1) | δ (DMSO-d ₆) ; 0.93(2H, m), 1.18(2H, m), 1.44(1H, m) 1.51(2H, m), 1.64(2H, brd, J=12.0Hz) 2.18(2H, t, J=7.6Hz), 2.75(2H, brt, J=12.0Hz) 4.53(2H, d, J=5.6Hz), 4.73(2H, brd, J=12.8Hz) 5.94(1H, s), 6.83(2H, s), 6.93(1H, s) 7.22(1H, d, J=8.8Hz) 7.45(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz) 8.11(1H, d, J=2.4Hz), 8.50(1H, t, J=5.6Hz) | |
| 358 | Cl | | 190- 192 (分解点) | 32 | 490(MH ⁺) | δ (DMSO-d ₆) ; 1.90-1.95(2H, m), 3.82(2H, t, J=6.4Hz) 4.28(2H, t, J=6.8Hz), 4.61(2H, d, J=5.6Hz) 5.95(2H, s), 6.04(2H, s), 6.13(1H, s) 7.50(1H, d, J=8.8Hz) 7.64(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz) 8.54(1H, d, J=2.4Hz), 8.75(1H, t, J=1.6Hz) | |

表 35



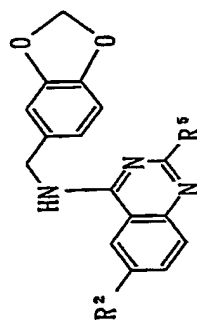
| 実施例 | R² | R⁵ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----|----|-------------|-----------|-----------|---|-----|
| 359 | Cl | | 121- 122 | 95 | 475(MH⁺) | δ (CDCl₃) ; 1.42-1.59(4H, m), 1.70-1.89(4H, m), 4.43(4H, q, J=6.8Hz), 4.73(2H, d, J=4.4Hz) 5.95(2H, s), 6.28(1H, br) 6.77(1H, d, J=8.0Hz), 6.83(1H, d, J=8.0Hz) 6.85(1H, s), 7.54(1H, d, J=8.8Hz) 7.58(1H, d, J=8.8Hz), 7.66(1H, s) | |
| 360 | Cl | | 173- 175 | 98 | 398(M+1) | δ (DMSO-d₆) ; 2.66(4H, t, J=4.8Hz), 3.66(1H, t, J=4.8Hz) 4.54(2H, d, J=6.0Hz), 5.94(2H, s) 6.83(2H, s), 6.92(1H, s), 7.22(1H, d, J=8.8Hz) 7.46(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz) 8.12(1H, d, J=2.4Hz), 8.51(1H, t, J=6.0Hz) | |
| 361 | Cl | | 233- 234 | 93 | 455(M+1)⁺ | δ (DMSO-d₆) ; 1.58(2H, m), 1.95(2H, m), 2.75(1H, m) 3.3(2H, m), 3.61(3H, s), 4.46(2H, m) 4.65(2H, d, J=5.6Hz), 5.96(2H, s) 6.84(1H, d, J=8.0Hz) 6.87(1H, dd, J=8.0Hz, 1.2Hz) 6.97(1H, d, J=1.2Hz), 7.78(1H, brd, J=8.8Hz) 7.81(1H, brd, J=8.8Hz), 8.45(1H, brs) 10.05(1H, brs), 12.05(1H, brs) | 塩酸塩 |

表 36



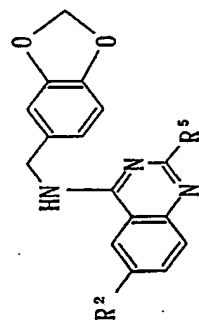
| 实施例 | R ² | R ⁵ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|-------------|-----------|----------|---|----|
| 362 | Cl | | | 12 | | δ (DMSO-d ₆) : 1.48(2H, m), 1.64(1H, m), 1.85(1H, m) 2.36(1H, m), 2.96(2H, m), 3.28(1H, m) 4.19(1H, m), 4.64(2H, d, J=5.6Hz) 5.95(2H, s), 6.82(2H, s), 6.93(1H, s) 7.71(1H, brd), 7.79(1H, brd), 8.47(1H, s) 9.04(1H, brs) | |
| 363 | H | Cl | 191- 192 | 94 | 314(M+1) | δ (CDCl ₃) : 4.76(2H, d, J=5.2Hz), 5.97(2H, s) 6.15(1H, brs), 6.80(1H, d, J=8.0Hz) 6.87(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz) 6.89(1H, d, J=1.6Hz) 7.44(1H, ddd, J=8.0Hz, 6.8Hz, 1.6Hz) 7.66(1H, d, J=8.0Hz), 7.74(1H, t, J=6.8Hz) 7.78(1H, dd, J=6.8Hz, 1.6Hz) | |

表 37



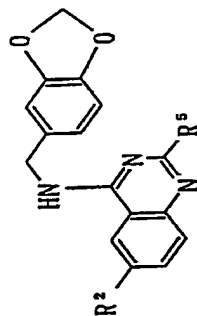
| 実施例 | R ² | R ⁵ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|-------------|-----------|----------|--|----|
| 364 | H | | 159- 161 | 97 | 407(M+1) | δ (DMSO-d ₆) : 1.38(2H, m), 1.79(2H, brd, J=12.8Hz) 2.47(1H, m), 2.94(2H, brt, J=11.2Hz) 4.58(2H, d, J=5.6Hz), 4.61(2H, m) 5.93(2H, s), 6.81(1H, d, J=8.0Hz) 6.84(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz) 6.93(1H, d, J=1.6Hz), 7.04(1H, t, J=8.4Hz) 7.24(1H, d, J=8.4Hz), 7.48(1H, t, J=8.4Hz) 7.98(1H, t, J=8.4Hz), 8.47(1H, brs) 12.13(1H, brs) | |
| 365 | Cl | | 243- 245 | 81 | 455(M+1) | δ (DMSO-d ₆) : 1.12(3H, s), 1.25(2H, m), 1.88(2H, m) 3.23(2H, m), 4.20(2H, m), 4.53(2H, d, J=6.0Hz) 5.94(2H, s), 6.83(2H, s), 6.92(1H, s) 7.23(1H, d, J=9.2Hz) 7.46(1H, dd, J=9.2Hz, 2.4Hz) 8.12(1H, d, J=2.4Hz), 8.53(1H, t, J=6.0Hz) | |

表 38



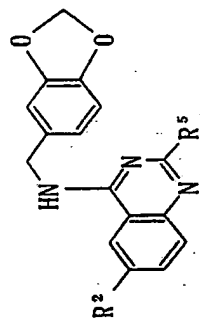
| 实 施 例 | R ² | R ⁵ | 融 点 (°C) | 收 率 (%) | Ma ss | NMR | 考 备 |
|-------------|----------------|----------------|----------------------|---------------|-----------------------|--|--------|
| 366 | Cl | | 174- 175 | 99 | 484(M+1) | δ (DMSO-d ₆) : 1.66(2H, quintet, J=7.2Hz) 2.24(2H, t, J=7.2Hz), 2.29(2H, t, J=7.2Hz) 2.35(4H, m), 3.72(4H, m), 4.55(2H, d, J=5.6Hz) 5.95(2H, s), 6.83(2H, s), 6.93(1H, s) 7.24(1H, d, J=8.8Hz) 7.47(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz) 8.14(1H, d, J=2.4Hz), 8.53(1H, t, J=5.6Hz) | |
| 367 | Cl | | 237- 239 (分解点) | 定量的 | 412(M+1) ⁺ | δ (DMSO-d ₆) : 2.79(3H, s), 3.14(2H, m), 3.54(2H, m) 3.62(2H, m), 4.71(2H, d, J=5.6Hz), 4.94(2H, m) 5.99(2H, s), 6.87(1H, d, J=8.0Hz) 6.94(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz) 7.03(1H, d, J=1.6Hz), 7.87(1H, brd) 8.07(1H, brs), 8.60(1H, brs), 10.29(1H, brs) 11.36(1H, brs), 13.13(1H, brs) | 2 盐酸盐 |

表 39



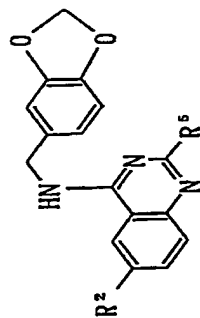
| 実施例 | R ² | R ⁵ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|----------------------|-----------|-----------------------|--|----|
| 368 | Cl | | 193- 195 | 86 | 456(M+1) | δ (DMSO-d ₆) : 2.53(4H, m), 3.00(2H, brs), 3.75(4H, m) 4.53(2H, brd, J=6.0Hz), 5.94(2H, s) 6.82(2H, brs), 6.92(1H, s) 7.23(1H, d, J=8.8Hz), 7.47(1H, brd, J=8.8Hz) 8.14(1H, brs), 8.55(1H, t, J=6.0Hz) | |
| 369 | Cl | | 174- 176 | 90 | 470(M+1) | δ (DMSO-d ₆) : 2.39(6H, m), 2.56(2H, t, J=7.2Hz) 3.71(2H, brs), 4.55(2H, d, J=5.6Hz) 1.83(2H, s), 6.93(1H, s), 7.24(1H, d, J=8.8Hz) 7.48(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz) 8.14(1H, d, J=2.4Hz), 8.55(1H, t, J=5.6Hz) | |
| 370 | Cl | | 166- 169 (分解点) | 80 | 461(MH ⁺) | δ (DMSO-d ₆) : 2.86(2H, t, J=7.2Hz), 3.53(2H, q, J=8.0Hz) 4.74(2H, d, J=5.2Hz), 5.97(2H, s) 6.86-6.89(2H, m), 7.01(1H, d, J=1.2Hz) 7.18-7.32(5H, m), 7.83(1H, d, J=8.8Hz) 7.86(2H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz) 8.50(1H, d, J=2.0Hz), 8.70(1H, brt, J=5.2Hz) 9.02(1H, brt, J=5.0Hz) | |

表 40



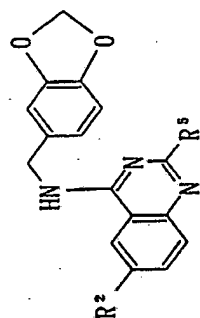
| 实施例 | R ² | R ⁵ | 熔点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|--|----------------------|-----------|-----------------------|--|----|
| 371 | Cl | $\text{-CONH-CH}_2\text{-OH}$ | 223- 225 (分解点) | 42 | 401(MH ⁺) | δ (DMSO-d ₆) ; 3.37(2H, q, J=6.0Hz), 3.53(2H, q, J=5.8Hz) 4.75(2H, d, J=6.0Hz), 4.82(1H, t, J=5.4Hz) 5.97(2H, s), 6.86(1H, d, J=8.0Hz) 6.94(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz) 7.04(1H, d, J=1.6Hz), 7.81-7.88(2H, m) 8.50(1H, d, J=2.0Hz), 8.64(1H, t, J=6.0Hz) 9.04(1H, t, J=6.0Hz) | |
| 372 | Cl | $\text{-C(=O)-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CN}$ | 199- 201 (分解点) | | 424(MH ⁺) | δ (DMSO-d ₆) ; 0.99(3H, t, J=7.4Hz), 1.79-1.94(2H, m) 4.41(2H, t, J=6.6Hz), 4.83(2H, d, J=5.6Hz) 5.97(2H, s), 6.85(1H, d, J=28.0Hz) 6.93(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz) 7.03(1H, d, J=1.6Hz), 7.87(1H, d, J=8.8Hz) 7.91(1H, dd, J=8.8Hz, 2.2Hz) 8.56(1H, d, J=2.2Hz), 8.727(1H, brt, J=5.6Hz) | |

表 41



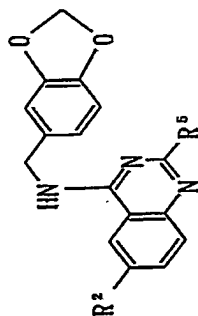
| 実施例 | R^2 | R^5 | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|-------|-------|-------------|-----------|-----------------------|--|-----|
| 373 | Br | Cl | 213- 214 | 80 | 392(M+1) ⁺ | δ (DMSO- d_6) : 4.63(2H, d, J=5.6Hz), 5.99(2H, s), 6.87(2H, s) 6.97(1H, s), 7.57(1H, d, J=8.8Hz) 7.92(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz) 8.61(1H, d, J=2.0Hz), 9.26(1H, t, J=5.6Hz) | |
| 374 | F | Cl | 192- 193 | 80 | 332(M+1) ⁺ | δ (DMSO- d_6) : 4.65(2H, d, J=5.6Hz), 5.99(2H, s), 6.87(2H, s) 6.97(1H, s), 7.71(2H, m), 8.17(1H, m) 9.14(1H, t, J=5.6Hz) | |
| 375 | Br | | 239- 240 | 80 | 513(M+1) ⁺ | δ (DMSO- d_6) : 1.17(3H, t, J=7.2Hz), 1.56(2H, m), 1.94(2H, m) 2.72(1H, m), 3.3(2H, m), 4.06(2H, q, J=7.2Hz) 4.49(2H, m), 4.64(2H, d, J=6.0Hz), 5.95(2H, s) 6.83(1H, d, J=8.0Hz) 6.87(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz) 6.97(1H, d, J=1.6Hz), 7.80(1H, d, J=8.8Hz) 7.91(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz) 8.60(1H, d, J=2.0Hz), 10.10(1H, brs) 12.22(1H, brs) | 塩酸塩 |

表 4 2



| 実施例 | R ² | R ⁵ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|-------------|-----------|-----------------------|---|----|
| 376 | Br | | 209- 210 | 96 | 485(M+1) ⁺ | δ (DMSO-d ₆) : 1.38(2H, m), 1.79(2H, m), 2.46(1H, m) 2.95(2H, m), 4.53(2H, d, J=6.0Hz), 4.58(2H, m) 5.93(2H, s), 6.80(1H, d, J=8.0Hz) 6.83(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz) 6.91(1H, d, J=1.6Hz), 7.16(1H, d, J=9.2Hz) 7.55(1H, dd, J=9.2Hz, 2.4Hz) 8.24(1H, d, J=2.4Hz), 8.52(1H, t, J=6.0Hz) 12.13(1H, brs) | |
| 377 | | Cl | 200- 201 | 36 | 397(M+1) ⁺ | δ (CDCl ₃) : 1.62(2H, m), 1.73(4H, m), 3.21(4H, t, J=5.4Hz) 4.76(2H, d, J=5.2Hz), 5.80(1H, t, J=5.2Hz) 5.97(2H, s), 6.76(1H, d, J=2.4Hz) 6.81(1H, d, J=8.0Hz) 6.88(1H, dd, J=8.0Hz, 1.2Hz) 6.91(1H, d, J=1.2Hz) 7.48(1H, dd, J=9.2Hz, 2.4Hz) 7.66(1H, d, J=9.2Hz) | |

表 43




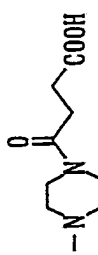
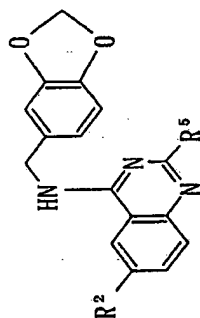
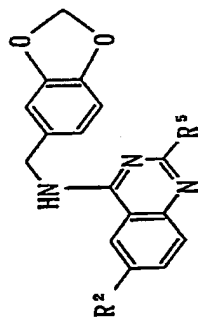
| 実施例 | R ² | R ⁵ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|---|--|----------------------|-----------|-----------------------|--|----|
| 378 |  | Cl | 226- 227 (分解点) | 94 | 357(M+1) ⁺ | δ (DMSO-d ₆) ; 2.99(6H, s), 4.63(2H, d, J=6.0Hz), 5.96(2H, s) 6.84(2H, s), 6.93(1H, s), 7.20(1H, d, J=2.8Hz) 7.37(1H, dd, J=9.2Hz, 2.8Hz) 7.46(1H, d, J=9.2Hz), 8.84(1H, t, J=6.0Hz) | |
| 379 | Cl |  | 183- 185 | 86 | 498(M+1) | δ (DMSO-d ₆) ; 2.43(2H, t, J=6.4Hz), 2.56(2H, t, J=6.4Hz) 3.46(4H, brs), 3.71(2H, brs), 3.77(2H, brs) 4.56(2H, d, J=5.6Hz), 5.95(2H, s) 6.83(1H, d, J=8.0Hz), 6.86(1H, d, J=8.0Hz) 6.94(1H, s), 7.27(1H, d, J=8.8Hz) 7.50(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz) 8.16(1H, d, J=2.0Hz), 8.61(1H, t, J=5.6Hz) | |

表 4 4



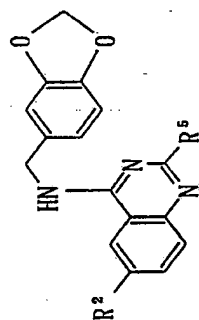
| 実施例 | R ² | R ⁵ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|-------------|-----------|----------|---|----|
| 380 | Cl | | 193- 195 | 85 | 484(M+1) | δ (DMSO-d ₆) ; 3.44(6H, m), 3.73(2H, m), 3.78(2H, m) 4.56(2H, d, J=5.6Hz), 5.93(2H, s) 6.83(1H, d, J=8.0Hz), 6.85(1H, d, J=8.0Hz) 6.94(1H, s), 7.27(1H, d, J=8.8Hz) 7.50(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz) 8.16(1H, d, J=2.0Hz), 8.61(1H, t, J=5.6Hz) | |
| 381 | Cl | | 204- 205 | 62 | 468(M+1) | δ (CDCl ₃) ; 1.00(3H, t, J=7.6Hz) 1.70(2H, sextet, J=7.6Hz) 2.36(2H, t, J=7.6Hz), 3.54(2H, brs) 3.69(2H, t, J=4.8Hz), 3.89(2H, t, J=4.8Hz) 3.92(2H, brs), 4.68(2H, d, J=5.2Hz) 5.65(1H, brs), 5.97(2H, s) 6.80(1H, d, J=8.0Hz) 6.84(1H, dd, J=8.0Hz, 0.8Hz) 6.87(1H, d, J=0.8Hz), 7.40(1H, m), 7.46(1H, m) 7.48(1H, m) | |

表 45



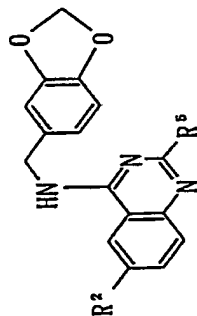
| 实施例 | R ² | R ⁵ | 融点 (°C) | 収率 (%) | M a s s | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|-------------|-----------|-----------------------|--|-----|
| 382 | Cl | | 233- 234 | 93 | 455(M+1) ⁺ | δ (DMSO-d ₆) : 1.58(2H, m), 1.95(2H, m), 2.75(1H, m) 3.3(2H, m), 3.61(3H, s), 4.46(2H, m) 4.65(2H, d, J=5.6Hz), 5.96(2H, s) 6.84(1H, d, J=8.0Hz) 6.87(1H, dd, J=8.0Hz, 1.2Hz) 6.97(1H, d, J=1.2Hz), 7.78(1H, brd, J=8.8Hz) 7.81(1H, brd, J=8.8Hz), 8.45(1H, brs) 10.05(1H, brs), 12.05(1H, brs) | 塩酸塩 |
| 383 | Cl | | 77±7/77 | 99 | 469(M+1) ⁺ | δ (CDCl ₃) : 1.25(3H, t, J=7.2Hz), 1.54(1H, m), 1.70(1H, m) 1.78(1H, m), 2.11(1H, m), 2.52(1H, m), 2.98(1H, m), 3.14(1H, m), 4.15(2H, q, J=7.2Hz) 4.66(2H, m), 4.73(1H, m), 4.98(1H, m) 5.61(1H, brt), 5.95(2H, s) 6.78(1H, d, J=8.0Hz) 6.85(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz) 6.88(1H, d, J=1.6Hz), 7.37-7.44(3H, m) | |

表 46



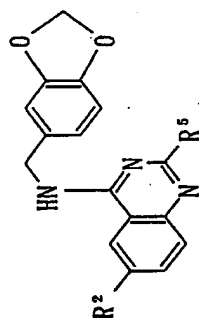
| 実施例 | R ² | R ⁵ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|----------------------|-----------|-----------------------|---|----|
| 384 | Cl | | 275- 276 (分解点) | 98 | 441(M+1) ⁺ | δ (DMSO-d ₆) : 1.34(1H, m), 1.56(1H, m), 1.65(1H, m) 1.97(1H, m), 2.28(1H, m), 2.85(1H, m) 2.95(1H, m), 4.53(2H, m), 4.57(1H, m) 4.81(1H, m), 5.93(2H, s), 6.78(1H, d, J=8.0Hz) 6.84(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz) 6.91(1H, d, J=1.6Hz), 7.24(1H, d, J=8.8Hz) 7.45(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz) 8.12(1H, d, J=2.4Hz), 8.55(1H, brs) | |
| 385 | Cl | -CN | 198- 199 | 35 | 339(M+1) ⁺ | δ (CDCl ₃) : 3.18(1H, br), 4.75(2H, d, J=5.2Hz) 5.97(2H, s), 6.17(1H, br) 6.81(1H, d, J=8.4Hz) 6.87(1H, dt, J=8.4Hz, 1.6Hz) 6.88(1H, d, J=1.6Hz), 7.72(1H, d, J=2.0Hz) 7.75(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz) 7.85(1H, d, J=2.0Hz) | |

表 47



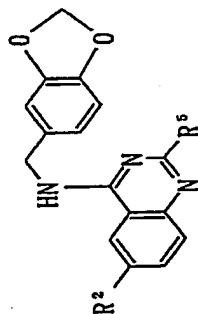
| 实施例 | R ² | R ⁵ | 熔点 (°C) | 收率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|-----------------|----------------|-------------|-----------|-----------------------|---|----|
| 386 | MeS | H | 174- 175 | 83 | 326(M+H) ⁺ | δ (CDCl ₃) ; 2.59(3H, s), 4.79(2H, d, J=5.6Hz) 5.93(2H, s), 6.77(1H, d, J=8.0Hz) 6.89(1H, d, J=8.0Hz), 6.94(1H, s) 7.62(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz) 7.75(1H, d, J=8.8Hz), 7.97(1H, d, J=2.0Hz) 8.10(1H, brs), 8.56(1H, s) | |
| 387 | O ↑ -S-Me | H | 154- 155 | 80 | 342(M+H) ⁺ | δ (CDCl ₃) ; 2.75(3H, s), 4.80(2H, d, J=5.2Hz) 5.96(2H, s), 6.80(1H, d, J=8.0Hz) 6.89(1H, d, J=8.0Hz), 6.91(1H, s) 7.06(1H, brs), 7.64(1H, d, J=8.8Hz) 7.98(1H, d, J=8.8Hz), 8.43(1H, s), 8.74(1H, s) | |
| 388 | Cl | | 154- 155 | 71 | 401(M+1) ⁺ | δ (DMSO-d ₆) ; 1.68(2H, m), 3.11(3H, s), 3.40(2H, t, J=6.2Hz) 3.65(2H, t, J=7.0Hz), 4.60(2H, d, J=5.6Hz) 6.83(1H, d, J=7.6Hz) 6.87(1H, dd, J=7.6Hz, 1.2Hz) 6.95(1H, d, J=1.2Hz), 7.31(1H, br) 7.52(1H, br), 8.19(1H, br) | |

表 48



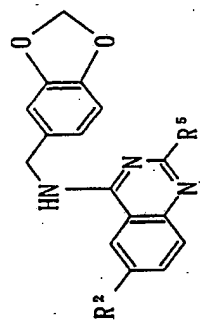
| 实施例 | R ² | R ⁵ | 融点 (°C) | 収率 (%) | M a s s | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|----------------------|-----------|------------------------------------|--|----|
| 389 | Cl | Cl | 194- 195 (分解点) | 48 | 334(MH ⁺) [*] | δ (DMSO-d ₆) ; 6.04(2H, s), 6.95(1H, d, J=8.4Hz) 7.11(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz) 7.38(1H, d, J=2.0Hz), 7.69(1H, d, J=8.8Hz) 7.86(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz) 8.66(1H, d, J=2.4Hz), 10.13(1H, s) | |
| 390 | CN | | 298- 300 (分解点) | 29 | 455(MH ⁺) | δ (DMSO-d ₆) ; 4.62(2H, d, J=5.6Hz), 5.47(2H, s), 5.45(2H, s) 6.81-6.82(2H, m), 6.90(1H, s) 7.51(2H, d, J=8.0Hz), 7.57(1H, d, J=8.8Hz) 7.90(2H, d, J=8.0Hz) 7.96(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz) 8.79(1H, d, J=2.0Hz), 9.10(1H, brt, J=5.1Hz) | |
| 391 | CN | | 176- 179 | 35 | 469(MH ⁺) | δ (CDCl ₃) ; 3.92(3H, s), 4.74(2H, d, J=5.2Hz), 5.58(2H, s) 5.92-5.99(1H, m), 5.99(2H, s) 6.60-6.69(3H, m), 7.57(2H, d, J=8.0Hz) 7.70(1H, d, J=8.8Hz) 7.80(1H, dd, J=8.8Hz, 1.6Hz) 7.95(1H, d, J=1.6Hz), 8.03(2H, d, J=8.0Hz) | |

表 49



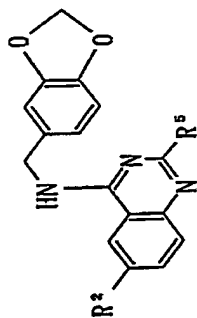
| 实 施 例 | R ² | R ⁵ | 融 点 (°C) | 收 率 (%) | M a s s | N M R | 备 考 |
|-------------|----------------|----------------|----------------|---------------|------------------|--|--------|
| 392 | Cl | | 230 (分解点) | 51 | | δ (DMSO-d ₆) : 1.39(2H, m), 1.69(2H, m), 2.31(1H, m) 2.54(2H, t, J=7.2Hz), 2.82(2H, m) 3.31(2H, m), 4.56(2H, d, J=5.6Hz) 4.74(2H, m), 5.96(2H, s), 6.83(1H, d, J=8.0Hz) 6.86(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz) 6.94(1H, d, J=1.6Hz), 7.26(1H, d, J=8.8Hz) 7.47(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz) 7.72(1H, t, J=5.6Hz), 8.14(1H, d, J=2.4Hz) 8.54(1H, t, J=5.6Hz) | |
| 393 | Cl | | 255- 256 | 96 | 455(M+1) | δ (DMSO-d ₆) : 1.01(2H, m), 1.66(2H, brd, J=13.2Hz) 1.90(1H, brs), 2.12(2H, d, J=7.2Hz) 2.79(2H, brt, J=12.0Hz) 4.53(2H, d, J=5.6Hz), 4.71(2H, brd, J=13.2Hz) 5.94(2H, s), 6.82(2H, m), 6.92(1H, s) 7.22(1H, d, J=8.8Hz) 7.45(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz) 8.11(1H, d, J=2.4Hz), 8.51(1H, t, J=5.6Hz) | |

表 50



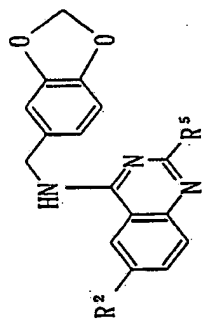
| 実施例 | R ² | R ⁵ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|-------------|-----------|----------|---|----|
| 394 | Cl | | 222- 223 | 13 | 371(M+1) | δ (DMSO-d ₆) : 3.54(2H, s), 4.66(2H, d, J=5.7Hz) 5.97(2H, s), 6.84(1H, d, J=7.9Hz) 6.90(1H, dd, J=7.9Hz, 1.6Hz) 6.98(2H, brs, d, J=1.6Hz), 7.43(1H, brs) 7.66(1H, d, J=9.0Hz) 7.76(1H, dd, J=9.0Hz, 3.2Hz) 8.40(1H, d, J=2.2Hz), 8.77(1H, t, J=5.7Hz) | |
| 395 | Cl | | 176- 177 | 54 | 463(M+1) | δ (DMSO-d ₆) : 4.39(2H, d, J=6.0Hz), 4.55(2H, d, J=5.6Hz) 5.93(4H, d, J=8.0Hz), 6.77(5H, m) 6.80(1H, br), 7.20(2H, br) 7.45(1H, dd, J=8.8Hz, 0.8Hz) 8.11(1H, d, J=2.4Hz), 8.38(1H, br) | |

表 51



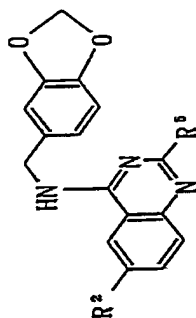
| 実施例 | R ² | R ⁵ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|----------------------|-----------|-----------------------|--|----|
| 396 | CN | | 176- 179 | 35 | 469(MH ⁺) | δ (CDCl ₃) : 3.92(3H, s), 4.74(2H, d, J=5.2Hz), 5.58(2H, s) 5.92-5.99(1H, m), 5.98(2H, s), 6.60-6.69(3H, m), 7.57(2H, d, J=8.0Hz) 7.70(1H, d, J=8.8Hz) 7.80(1H, dd, J=8.8Hz, 1.6Hz) 7.95(1H, d, J=1.6Hz), 8.03(2H, d, J=8.0Hz) | |
| 397 | CN | | 298- 300 (分解点) | 29 | 455(MH ⁺) | δ (DMSO-d ₆) : 4.62(2H, d, J=5.6Hz), 5.47(2H, s), 5.45(2H, s) 6.81-6.82(2H, m), 6.90(1H, s) 7.51(2H, d, J=8.0Hz), 7.57(1H, d, J=8.8Hz) 7.90(2H, d, J=8.0Hz) 7.91(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz) 8.79(1H, d, J=2.0Hz), 9.10(1H, brt, J=5.1Hz) | |

表 5 2



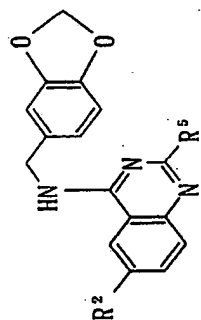
| 実施例 | R ² | R ⁵ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|----------------------|-----------|----------|--|-----|
| 398 | Cl | | 236- 237 | 27 | 485(M+1) | δ (DMSO-d ₆) : 1.10(6H, s), 1.11(3H, t, J=7.2Hz) 1.76(2H, brs), 3.22(3H, s), 3.64(2H, m) 3.97(2H, q, J=7.2Hz), 4.71(2H, d, J=5.6Hz) 5.97(2H, s), 6.84(2H, s), 6.95(1H, s) 7.84(1H, dd, J=9.2Hz, 2.0Hz) 7.93(1H, d, J=9.2Hz), 8.53(1H, d, J=2.0Hz) 10.10(1H, brs), 11.95(1H, brs) | 塩酸塩 |
| 399 | Cl | | 240- 241 (分解点) | 78 | 457(M+1) | δ (DMSO-d ₆) : 1.086(6H, s), 1.66(2H, m), 3.03(3H, s) 3.54(2H, m), 4.59(2H, d, J=5.6Hz), 5.94(2H, s) 6.82(2H, s), 6.90(1H, s), 7.22(1H, d, J=9.2Hz) 7.45(1H, dd, J=9.2Hz, 2.0Hz) 8.12(1H, d, J=2.0Hz), 8.46(1H, brs) | |

表 53



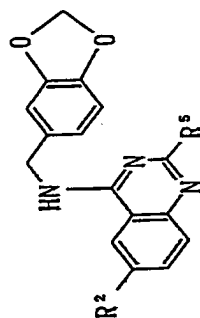
| 実施例 | R² | R⁵ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----|----|----------------------|-----------|----------|--|----|
| 400 | Cl | | 148- 150 | 21 | 443(M+1) | δ (DMSO-d₆) ; 1.05(3H, d, J=6.0Hz), 1.51(1H, m), 1.81(1H, m) 2.26(1H, m), 3.05(3H, s), 3.57(2H, m) 4.57(2H, d, J=5.6Hz), 5.94(2H, s), 6.82(2H, s) 6.91(1H, s), 7.23(1H, d, J=8.8Hz) 7.46(1H, dd, J=8.8Hz, 1.2Hz) 8.13(1H, d, J=1.2Hz), 8.49(1H, brs) | |
| 401 | Cl | | 180- 182 (分解点) | 80 | 485(MH⁺) | δ (CDCl₃) ; 2.85(2H, t, J=7.0Hz), 3.72-3.78(2H, m) 4.85(2H, d, J=5.2Hz), 5.84(2H, s) 6.35(1H, brt, J=5.4Hz), 6.66(1H, d, J=8.0Hz) 6.78(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz) 6.82(1H, d, J=1.6Hz), 7.18-7.29(5H, m) 7.61(1H, dd, J=8.8Hz, 2.2Hz) 7.69-7.72(2H, m), 7.99(1H, br) | |

表 54



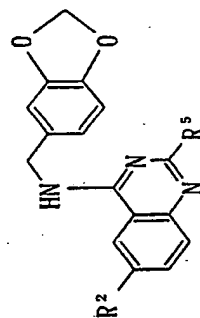
| 实施例 | R ² | R ⁵ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|----------------------|-----------|-----------------------|--|----|
| 402 | Cl | | 169 (分解点) | 62 | 470(MH ⁺) | δ (DMSO-d ₆) : 3.77-3.81(2H, m), 4.76(2H, t, J=5.2Hz) 4.92(2H, d, J=6.0Hz), 5.97(2H, s) 6.86(1H, d, J=8.0Hz) 6.97(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz) 7.05(1H, d, J=2.0Hz), 7.83(1H, d, J=8.8Hz) 7.92(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz) 8.56(1H, d, J=2.4Hz), 9.04(1H, t, J=6.0Hz) 9.4848(1H, t, J=6.0Hz) | |
| 403 | Cl | | 243- 245 (分解点) | 58 | 425(MH ⁺) | δ (DMSO-d ₆) : 3.44-3.48(2H, m), 3.56-3.60(2H, m) 4.37-4.51(3H, m), 5.94(2H, s) 6.83(1H, d, J=8.0Hz) 6.94(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz) 7.02(1H, d, J=1.6Hz), 7.80(1H, d, J=8.8Hz) 7.89(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz) 8.53(1H, d, J=2.4Hz), 9.20(1H, br) | |

表 55



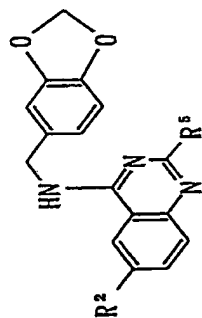
| 実施例 | R ² | R ⁵ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|---------------------|-----------|-----------------------|--|----|
| 404 | Cl | | 210 213 (分解点) | | 344(MH ⁺) | δ (DMSO-d ₆) ; 4.41(2H, d, J=6.0Hz), 4.66(2H, d, J=5.6Hz) 4.84(1H, t, J=6.0Hz), 5.95(2H, s) 6.83(1H, d, J=7.6Hz) 6.86(1H, dd, J=7.6Hz, 1.6Hz) 6.97(1H, d, J=1.6Hz), 7.67(1H, d, J=8.8Hz) 7.75(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz) 8.40(1H, d, J=2.4Hz), 8.78(1H, t, J=5.6Hz) | |
| 405 | Cl | | 191- 192 | 97 | 400(M+1) | δ (DMSO-d ₆) ; 1.97(2H, quintet, J=7.4Hz) 2.26(2H, t, J=7.4Hz), 2.72(2H, t, J=7.4Hz) 4.65(2H, d, J=5.7Hz), 5.97(2H, s) 6.83(1H, d, J=8.0Hz) 6.88(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz) 6.96(1H, d, J=1.6Hz), 7.63(1H, d, J=9.0Hz) 7.73(1H, dd, J=9.0Hz, 2.2Hz) 8.39(1H, d, J=2.2Hz), 8.72(1H, t, J=5.7Hz) | |

表 56



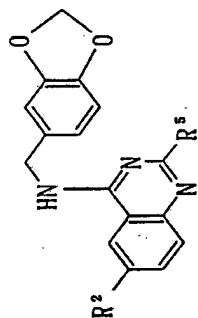
| 実施例 | R ² | R ⁵ | 融点 (°C) | 収率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|-------------|-----------|----------|--|----|
| 406 | CN | | 245- 246 | 55 | 391(M+1) | δ (DMSO-d ₆) : 1.98(2H, quintet, J=7.4Hz) 2.29(2H, t, J=7.4Hz), 2.75(2H, t, J=7.4Hz) 4.68(2H, d, J=5.7Hz), 5.97(2H, s) 6.85(1H, d, J=7.9Hz) 6.89(1H, dd, J=7.9Hz, 1.6Hz) 6.98(1H, d, J=8.6Hz), 7.72(1H, d, J=8.6Hz) 8.02(1H, dd, J=8.6Hz, 1.6Hz) 8.84(1H, d, J=1.6Hz), 8.96(1H, t, J=5.7Hz) | |
| 407 | Cl | | 201- 202 | 99 | 386(M+1) | δ (DMSO-d ₆) : 2.71(2H, t, J=7.1Hz), 2.96(2H, t, J=7.1Hz) 4.65(2H, d, J=5.7Hz), 5.97(2H, s) 6.85(1H, d, J=7.9Hz) 6.89(1H, dd, J=7.9Hz, 1.6Hz) 6.98(1H, d, J=1.6Hz), 7.62(1H, d, J=9.0Hz) 7.73(1H, dd, J=9.0Hz, 2.2Hz) 8.39(1H, d, J=3.2Hz), 8.73(1H, t, J=5.7Hz) | |

表 57



| 实施例 | R ² | R ⁵ | 熔点 (°C) | 收率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----------------|----------------|----------------------|-----------|-----------------------|---|-----|
| 408 | Cl | | 231- 232 (分解点) | 79 | 440(M+1) ⁺ | δ (DMSO-d ₆) : 1.40(2H, m), 1.71(2H, m), 2.34(1H, m) 2.82(2H, m), 4.56(2H, d, J=5.6Hz), 4.74(2H, m) 5.95(2H, s), 6.78(1H, brs) 6.82(1H, d, J=8.0Hz) 6.86(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz) 6.94(1H, d, J=1.6Hz), 7.25(1H, brs) 7.25(1H, d, J=8.8Hz) 7.47(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz) 8.14(1H, d, J=2.4Hz), 8.53(1H, brt, J=5.6Hz) | 塩酸塩 |
| 409 | Cl | | 215 (分解点) | 81 | 505(MH ⁺) | δ (DMSO-d ₆) : 1.27(3H, t, J=7.0Hz), 3.21(3H, s) 4.30(2H, q, J=7.0Hz), 4.55(2H, brs) 4.97(2H, s), 5.89(2H, s), 6.52-8.42(10H, m) 12.20(1H, brs) | |

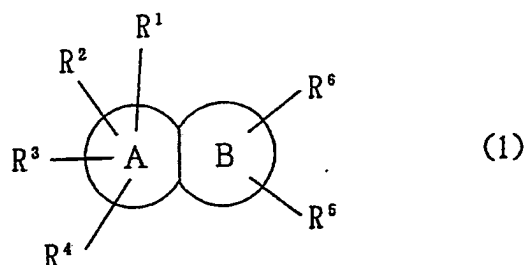
表 58



| 实施例 | R² | R⁵ | 熔点 (°C) | 收率 (%) | Mass | NMR | 備考 |
|-----|----|----|----------------------|-----------|----------|--|----|
| 410 | Cl | | 279- 280 (分解点) | 91 | 477(MH⁺) | δ (DMSO-d ₆) : 3.07(2H, s), 4.50(2H, brs), 4.81(2H, s) 5.89(2H, s), 6.51-6.88(3H, m) 7.22(2H, d, J=8.0Hz), 7.26(1H, d, J=9.2Hz) 7.48(1H, dd, J=9.2Hz, 2.4Hz) 7.80(2H, d, J=8.0Hz), 8.15(1H, d, J=2.4Hz) 8.58(1H, brs), 12.77(1H, brs) | |

請求の範囲

1. 下記一般式(1) で表される含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容できる塩。

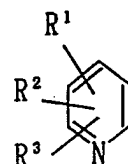


〔式(1) 中、環Aはベンゼン環、ピリジン環又はシクロヘキサン環を意味する。環Bはピリジン環、ピリミジン環又はイミダゾール環を意味する。

ただし、環Aと環Bは2つの原子を共有して結合しており、その共有する原子は炭素原子でも窒素原子でもよい。

なお、環Aがピリジン環の場合であって、このピリジン環の窒素原子を環B

が共有して結合している場合以外の場合は、環Aは



で示される

ものとする。

R¹、R²、R³及びR⁴は同一又は相異なる水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、

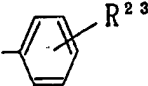
アシルアミノ基、保護されていてもよいカルボキシ基、式 $\text{--}\overset{\text{(O)}}{\underset{\parallel}{\text{S}}}\text{--R}^7$ (式中、R⁷は低級アルキル基を意味し、nは0又は1～2の整数を意味する。) で示さ

れる基、又は、式 $-N \begin{matrix} \nearrow R^{45} \\ \searrow R^{46} \end{matrix}$ (式中、 R^{45} 、 R^{46} は同一又は相異なる水素原子

あるいは低級アルキル基を意味する。 R^{45} と R^{46} が、それらが結合している窒素原子と一緒に、別の窒素原子や酸素原子を含んでいてもよい環を形成することができる。また、この環は置換されていてもよい。)で示される基を意味する。また、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 のうちの2つが一緒になってメチレンジオキシ、エチレンジオキシ又はフェニル環を形成してもよい。

R^5 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ヒドラジノ基、低級アルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、保護されていてもよいカルボキシアルキル基、保護されていてもよいカルボキシアルケニル基、ヒドロキシアルキル基、保護されていてもよいカルボキシ

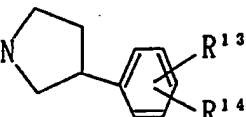
ル基、式 $\begin{matrix} (O)_m \\ || \\ -S-R^8 \end{matrix}$ (式中、 R^8 は低級アルキル基を意味し、 m は0又は1~2の整数を意味する。)で示される基、式 $-O-R^9$ (式中、 R^9 は保護されていてもよいヒドロキシアルキル基、保護されていてもよいカルボキシアルキル基又は

置換されていてもよいベンジル基を意味する。)で示される基、式  R^{23}

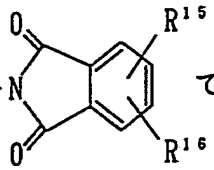
(式中、 R^{23} は水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基又はヒドロキシアルキルオキシ基を意味する。)で示される基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい1, 3-ベンズジオキソリル基、置換されていてもよい1, 4-ベンズジオキシル基、置換されていてもよい1, 3-ベンズジオキソリルアルキル基、置換されていてもよい1, 4-ベンズジオキシルアルキル基、式 $-C(R^{24})=X$ (式中、 X は酸素原子、硫黄原子又は式 $=N-R^{10}$ (式中、 R^{10} は水酸基、シアノ基又は保護されて

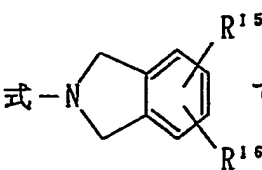
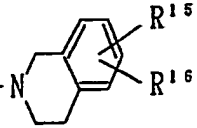
いてもよいカルボキシアルキルオキシ基を意味する。)で示される基を意味し、
 R^{24} は水素原子又は低級アルキル基を意味する。)で示される基、又は式
 $-NR^{11}R^{12}$ (式中、 R^{11} 、 R^{12} は同一又は相異なる水素原子、低級アルキル基、
 ハイドロキシアルキル基、アミノアルキル基、保護されていてもよいカルボキ
 シアルキル基、アルキルカルバモイル基、保護されていてもよいカルボキシア
 ルキルカルバモイル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基、1,
 3-ベンズオキシリルアルキル基又は1, 4-ベンズジオキシリルアルキル基を
 意味する。さらに、 R^{11} と R^{12} が、それらが結合している窒素原子と一緒にな
 って、別の窒素原子や酸素原子を含んでいてもよい環を形成することができる。
 また、この環は置換されていてもよい。)で示される基を意味する。

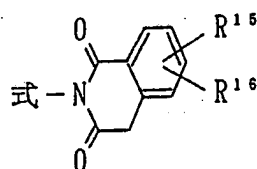
R^6 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、低級アルキル基、低級ア
 ルコキシ基、低級アルケニル基、1, 3-ベンズジオキシリルアルキルオキシ
 基、1, 4-ベンズジオキシリルアルキルオキシ基、置換されていてもよいフェ

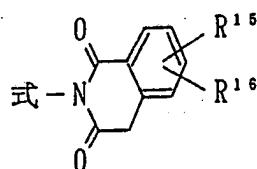
ニルアルキルオキシ基、式- (式中、 R^{13} 、 R^{14} は同一又

は相異なる水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味する。さら
 に、 R^{13} 、 R^{14} は一緒になってメチレンジオキシ又はエチレンジオキシを形成

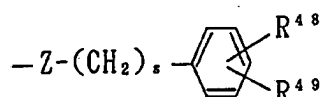
していてもよい。)で示される基、式-で示される基、

式-で示される基、式-で示される基、



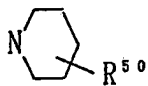
式-で示される基（これらの式中、 R^{15} 、 R^{16} は、同一又は相異

なる水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味する。さらに R^{15} と R^{16} は一緒になってメチレンジオキシ又はエチレンジオキシを形成していてもよい。）、ピペリジン-4-スピロ-2'-ジオキサン-1-イル基、式

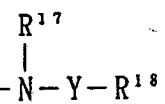



（式中、 R^{48} 、 R^{49} は同一又は相異なる水素原子、

低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味する。さらに、 R^{48} と R^{49} は、一緒になってメチレンジオキシ又はエチレンジオキシを形成していてもよい。Zは

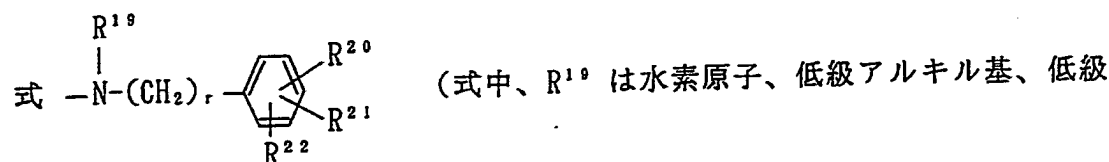
硫黄原子又は酸素原子を意味する。）で示される基、式-（式中、

R^{50} は水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、保護されていてもよいカルボキシ基、シアノ基、ヒドロキシアルキル基又はカルボ

キシアルキル基を意味する。）で示される基、式-（式中、 R^{17} は水素原子、低級アルキル基、アシル基、低級アルコキシアルキル基、保護されていてもよいカルボキシアルキル基又はヒドロキシアルキル基を意味する。Yは式-(CH₂)_q-（式中、qは0又は1～8の整数を意味する）で示され

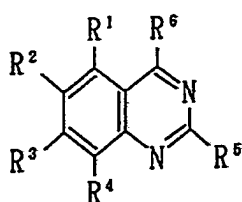
る基、又は式--で示される基を意味する。さらに式-(CH₂)_q-で示される基において、qが1～8の整数のとき、それぞれの炭素は1～2個の置換基を有していてもよい。 R^{18} は水素原子、水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、シアノ基、アシル基、置換されていてもよいヘテロアリアル基又は置換

されていてもよいシクロアルキル基を意味する。) で示される基、又は



アルコキシアルキル基、アシル基、保護されていてもよいカルボキシアルキル基又はハイドロキシアルキル基を意味する。 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} は同一又は相異なる水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、低級アルケニル基、アシル基、アシルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、ハイドロキシイミノアルキル基、アルキルオキシカルボニルアミノ基、アルキルオキシカルボニルオキシ基又は置換されていてもよいヘテロアリール基を意味する。また、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} のうち2つが一緒になって窒素原子、硫黄原子又は酸素原子を含んでいてもよい飽和又は不飽和の環を形成することができる。 r は0又は1～8の整数を意味する。) で示される基を意味する。]

2. 下記一般式(2) で表される請求項1記載の含窒素複素環化合物又はその薬理的に許容できる塩。

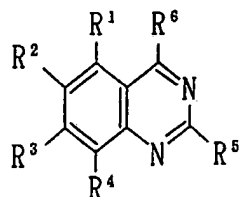


(2)

[式(2) 中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、各々、式(1) 中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 と同様の意味を有する。]

3. 下記一般式(I) で表される請求項1記載の含窒素複素環化合物又はその薬

理学的に許容できる塩。



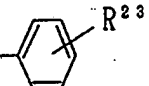
(I)

〔式(I)中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は同一又は相異なる水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シアノ基、ア

シルアミノ基、保護されていてもよいカルボキシ基、式 $-S-\overset{(0)_n}{\parallel}R^7$ (式中、 R^7 は低級アルキル基を意味し、 n は0又は1～2の整数を意味する。)で示される基を意味する。また、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 のうちの2つが一緒になってメチレンジオキシ、エチレンジオキシ又はフェニル環を形成してもよい。

R^5 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ヒドラジノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、保護されていてもよいカルボキシアルキル基、保護されていてもよいカルボキシアルケニル基、ヒドロキシアルキル

基、保護されていてもよいカルボキシ基、式 $-S-\overset{(0)_m}{\parallel}R^8$ (式中、 R^8 は低級アルキル基を意味し、 m は0又は1～2の整数を意味する。)で示される基、式 $-O-R^9$ (式中、 R^9 は保護されていてもよいヒドロキシアルキル基、保護されていてもよいカルボキシアルキル基又はベンジル基を意味する。)で示される

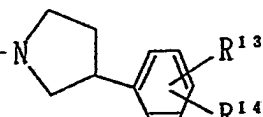
基、式  (式中、 R^{23} は水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ

基、ヒドロキシアルキル基又はヒドロキシアルキルオキシ基を意味する。)で示される基、置換されていてもよいヘテロアリアル基、置換されていてもよ

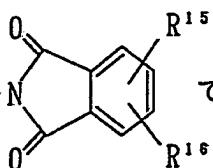
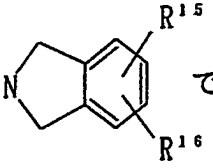
い 1, 3-ベンズジオキサソリル基、置換されていてもよい 1, 4-ベンズジオキサソリル基、置換されていてもよい 1, 3-ベンズジオキサソリルアルキル基、置換されていてもよい 1, 4-ベンズジオキサソリルアルキル基、式 $-C(R^{24})=X$

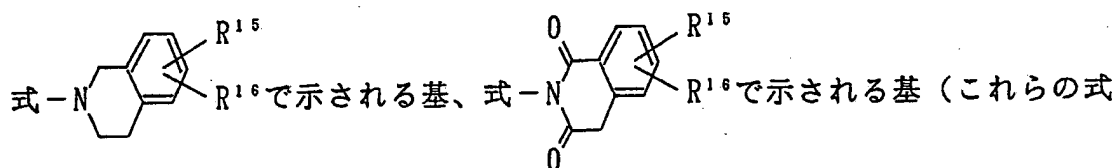
(式中、Xは酸素原子又は式 $=N-R^{10}$ (式中、 R^{10} は水酸基又は保護されていてもよいカルボキシアルキルオキシ基を意味する。) で示される基を意味し、 R^{24} は水素原子又は低級アルキル基を意味する。) で示される基、又は式 $-NR^{11}R^{12}$ (式中、 R^{11} 、 R^{12} は同一又は相異なる水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アミノアルキル基、保護されていてもよいカルボキシアルキル基、アルキルカルバモイル基、1, 3-ベンズジオキサソリルアルキル基又は 1, 4-ベンズジオキサソリルアルキル基を意味する。さらに、 R^{11} と R^{12} が、それらが結合している窒素原子と一緒に、別の窒素原子や酸素原子を含んでいてもよい環を形成することができる。また、この環は置換されていてもよい。) で示される基を意味する。

R^6 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、1, 3-ベンズジオキサソリルアルキルオキシ基、1, 4-ベンズジオキサソリルアルキルオキシ基、置換されていてもよいフェニルアルキルオキシ

基、式  (式中、 R^{13} 、 R^{14} は同一又は相異なる水素原子、

低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味する。さらに、 R^{13} 、 R^{14} は一緒になってメチレンジオキシ又はエチレンジオキシを形成していてもよい。) で

示される基、式  で示される基、式  で示される基、



中、 R^{15} 、 R^{16} は、水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味する。さらに R^{15} と R^{16} は一緒になってメチレンジオキシ又はエチレンジオキシを形成していてもよい。）、ピペリジン-4-スピロ-2'-ジオキサン-1-

イル基、式-N $\begin{array}{c} R^{17} \\ | \\ \text{Y} \end{array}$ - R^{18} 〔式中、 R^{17} は水素原子、低級アルキル基、アシル基、低級アルコキシアルキル基、保護されていてもよいカルボキシアルキル基又はヒドロキシアルキル基を意味する。 Y は式-(CH₂)_q-（式中、 q は0又は

1~8の整数を意味する）で示される基、又は式-C $\begin{array}{c} O \\ || \end{array}$ -で示される基を意味する。さらに式-(CH₂)_q-で示される基において、 q が1~8の整数のとき、それぞれの炭素は1~2個の置換基を有していてもよい。 R^{18} は水素原子、水酸基、保護されていてもよいカルボキシル基、シアノ基、アシル基、置換され

ていてもよいヘテロアリール基又は式 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_3 \\ \diagdown \\ \text{O} \end{array}$ で示される基を意味する。〕

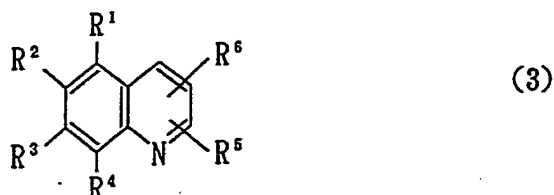
で示される基、又は式-N $\begin{array}{c} R^{19} \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_3 \end{array}$ （式中、 R^{19} は水素原子、低級

アルキル基、低級アルコキシアルキル基、アシル基、保護されていてもよいカルボキシアルキル基又はヒドロキシアルキル基を意味する。 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} は同一又は相異なる水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ

基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、低級アルケニル基、アシル基、アシルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノアルキル基、アルキルオキシカルボニルアミノ基、アルキルオキシカルボニルオキシ基又は置換されていてもよいヘテロアリール基を意味する。また、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} のうち2つが一緒になって窒素原子、硫黄原子又は酸素原子を含んでいてもよい飽和又は不飽和の環を形成することができる。

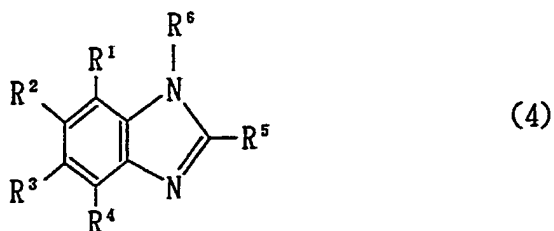
r は0又は1～8の整数を意味する。)で示される基を意味する。]

4. 下記一般式(3)で表される請求項1記載の含窒素複素環化合物又はその薬理的に許容できる塩。



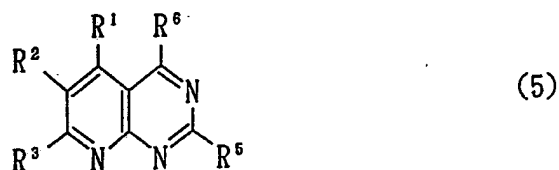
[式(3)中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、各々、式(1)中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 と同様の意味を有する。]

5. 下記一般式(4)で表される請求項1記載の含窒素複素環化合物又はその薬理的に許容できる塩。



[式(4)中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、各々、式(1)中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 と同様の意味を有する。]

6. 下記一般式(5) で表される請求項 1 記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。



〔式(5) 中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 及び R^6 は、各々、式(1) 中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 及び R^6 と同様の意味を有する。〕

7. 前記一般式(1) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が同一又は相異なる水素原子、シアノ基、ハロゲン原子又は低級アルコキシ基である請求項 1 記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。
8. 前記一般式(1) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 のうちの 1 つがシアノ基、塩素原子又はメトキシ基である請求項 1 記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。
9. 前記一般式(1) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が同一又は相異なる水素原子、シアノ基、ハロゲン原子又は低級アルコキシ基である請求項 3 記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。
10. 前記一般式(1) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 のうちの 1 つがシアノ基、塩素原子又はメトキシ基である請求項 3 記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。
11. 前記一般式(1) において、 R^2 がシアノ基である請求項 3 記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。
12. 前記一般式(1) において、 R^2 がハロゲン原子である請求項 3 記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。
13. 前記一般式(1) において、 R^2 が塩素原子である請求項 3 記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

14. 前記一般式 (I) において、 R^2 が低級アルコキシ基である請求項 3 記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

15. 前記一般式 (I) において、 R^2 がメトキシ基である請求項 3 記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

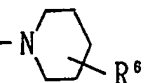
16. 前記一般式 (I) において、 R^5 が式 $-NR^{11}R^{12}$ (式中、 R^{11} 、 R^{12} は同一又は相異なる水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アミノアルキル基、保護されていてもよいカルボキシアルキル基、アルキルカルバモイル基、1, 3-ベンズジオキソリルアルキル基又は 1, 4-ベンズジオキシルアルキル基を意味する。さらに、 R^{11} と R^{12} が、それらが結合している窒素原子と一緒に、別の窒素原子や酸素原子を含んでいてもよい環を形成することができる。また、この環は置換されていてもよい。) で示される基である請求項 3 記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

17. 前記一般式 (I) において、 R^6 が式 $-N(\overset{R^{19}}{\underset{|}{(CH_2)_r}}-\text{C}_6\text{H}_3(R^{20}, R^{21}, R^{22})$ (式中、 R^{19}

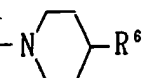
は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基、アシル基、保護されていてもよいカルボキシアルキル基又はヒドロキシアルキル基を意味する。

R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} は同一又は相異なる水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、低級アルケニル基、アシル基、アシルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノアルキル基、アルキルオキシカルボニルアミノ基、アルキルオキシカルボニルオキシ基又は置換されていてもよいヘテロアリール基を意味する。また、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} のうち 2 つが一緒になって窒素原子、


硫黄原子又は酸素原子を含んでいてもよい飽和又は不飽和の環を形成することができる。rは0又は1～8の整数を意味する。)で示される基である請求項3記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

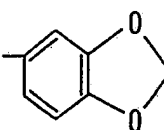
18. 前記一般式(I)において、 R^6 が式  (式中、 R^{60} は保護されてい

てもよい水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、保護されていてもよいカルボキシル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシアルキル基又はヘテロアリール基を意味する。)である請求項3に記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。


19. 前記一般式(I)において、 R^6 が式  (式中、 R^{61} は保護されてい

てもよいカルボキシル基又はヘテロアリール基を意味する。)で示される基である請求項3記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

20. 前記一般式(I)において、 R^6 が式  (式中、 R^{61} は保護されていてもよいカルボキシル基、uは3又は4を意味する。)で示される基である請求項3記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

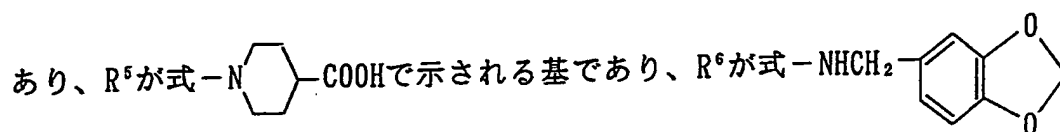
21. 前記一般式(I)において、 R^6 が式  で示される基である

請求項3記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

22. 前記一般式(I)において、 R^6 が式  で示される基である

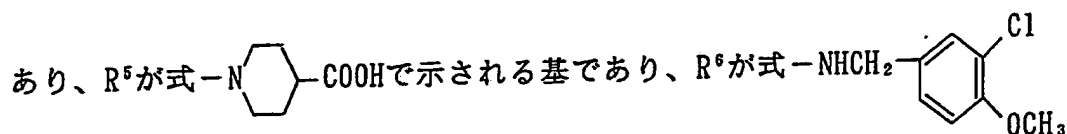
請求項3記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

23. 前記一般式 (I) において、 R^1 、 R^3 及び R^4 が水素原子であり、 R^2 が塩素原子で



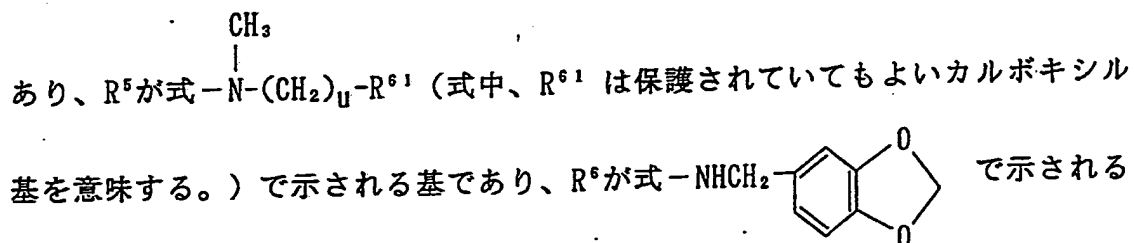
で示される基である請求項 3 記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

24. 前記一般式 (I) において、 R^1 、 R^3 及び R^4 が水素原子であり、 R^2 がシアノ基で



で示される基である請求項 3 記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

25. 前記一般式 (I) において、 R^1 、 R^3 及び R^4 が水素原子であり、 R^2 がシアノ基で



基である請求項 3 記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

26. 請求項 1 又は 3 記載の含窒素複素環化合物及び／又はその薬理学的に許容できる塩を有効成分とするホスホジエステラーゼ阻害作用が有効な疾患の予防・治療剤。

27. 請求項 1 又は 3 記載の含窒素複素環化合物及び／又はその薬理学的に許容できる塩を有効成分とするサイクリック-GMP ホスホジエステラーゼ阻害作用が有効な疾患の予防・治療剤。

28. 請求項 1 又は 3 記載の含窒素複素環化合物及び／又はその薬理学的に許容でき

る塩を有効成分とする虚血性心疾患予防・治療剤。

29. 請求項 1 又は 3 記載の含窒素複素環化合物及び／又はその薬理学的に許容でき

る塩を有効成分とする狭心症予防・治療剤。

30. 請求項 1 又は 3 記載の含窒素複素環化合物及び／又はその薬理学的に許容でき

る塩を有効成分とする高血圧予防・治療剤。

31. 請求項 1 又は 3 記載の含窒素複素環化合物及び／又はその薬理学的に許容でき

る塩を有効成分とする心不全予防・治療剤。

32. 請求項 1 又は 3 記載の含窒素複素環化合物及び／又はその薬理学的に許容でき

る塩を有効成分とする喘息予防・治療剤。

33. 治療有効な量の請求項 1 又は 3 記載の含窒素複素環化合物及び／又はその薬理

学的に許容できる塩と、薬理学的に許容される賦形剤とからなる医薬組成物。

34. ホスホジエステラーゼ阻害作用が有効な疾患の治療薬を製造するという請求項

1 又は 3 記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩の用途。

35. ホスホジエステラーゼ阻害作用が有効な疾患に罹患している患者に、請求項 1

又は 3 記載の含窒素複素環化合物及び／又はその薬理学的に許容できる塩を、治

療に有効な量投与することからなる疾患の治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/01258

| I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl. ⁵ C07D215/00, 215/00, 235.00, 239/72, 239/84, 239/94, 239/95, A61K31/47, 31/505 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|-------------------------------------|---|--|---|--|---|--------------|---|--|---------------------|---|---|------------------|---|--|--------------|---|---|---------------------|---|---|-------------|
| II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Minimum Documentation Searched ⁷</div> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 25%; text-align: left; border-bottom: 1px solid black;">Classification System</th> <th style="text-align: left; border-bottom: 1px solid black;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;">IPC</td> <td style="padding: 5px;">C07D215/00, C07D235/00, 239/72-95, A61K31/47, 31/505</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸</div> | | | Classification System | Classification Symbols | IPC | C07D215/00, C07D235/00, 239/72-95, A61K31/47, 31/505 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Classification System | Classification Symbols | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IPC | C07D215/00, C07D235/00, 239/72-95, A61K31/47, 31/505 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; text-align: left; border-bottom: 1px solid black;">Category ¹⁰</th> <th style="text-align: left; border-bottom: 1px solid black;">Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="text-align: left; border-bottom: 1px solid black;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">JP, A, 57-171973 (Rhone-Poulenc Sant), October 22, 1982 (22. 10. 82), & EP, A, 56766 & US, A, 4421920</td> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;">1, 4, 33, 34</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">JP, A, 59-33264 (Pfizer Corp.), February 23, 1984 (23. 02. 84), (Family: none)</td> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;">1, 4, 26-31, 33, 34</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">JP, A, 53-71088 (Abbot Laboratory), June 24, 1978 (24. 06. 78), & US, A, 4093726 & GB, A, 1583357</td> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;">1, 5, 30, 33, 34</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">JP, A, 58-79983 (Kanebo, Ltd.), May 13, 1983 (13. 05. 83), & EP, A, 79545 & US, A, 4430343</td> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;">1, 5, 33, 34</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">JP, A, 63-96174 (Beringer Mannheim GmbH.), April 27, 1988 (27. 04. 88), & DE, A, 3634066 & EP, A, 266558 & US, A, 4882342</td> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;">1, 5, 26-31, 33, 34</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">JP, A, 64-74 (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.),</td> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;">1, 5, 26-34</td> </tr> </table> <div style="display: flex; justify-content: space-between; padding: 5px;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁰ Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div> | | | Category ¹⁰ | Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹² | Relevant to Claim No. ¹³ | X | JP, A, 57-171973 (Rhone-Poulenc Sant), October 22, 1982 (22. 10. 82), & EP, A, 56766 & US, A, 4421920 | 1, 4, 33, 34 | X | JP, A, 59-33264 (Pfizer Corp.), February 23, 1984 (23. 02. 84), (Family: none) | 1, 4, 26-31, 33, 34 | X | JP, A, 53-71088 (Abbot Laboratory), June 24, 1978 (24. 06. 78), & US, A, 4093726 & GB, A, 1583357 | 1, 5, 30, 33, 34 | X | JP, A, 58-79983 (Kanebo, Ltd.), May 13, 1983 (13. 05. 83), & EP, A, 79545 & US, A, 4430343 | 1, 5, 33, 34 | X | JP, A, 63-96174 (Beringer Mannheim GmbH.), April 27, 1988 (27. 04. 88), & DE, A, 3634066 & EP, A, 266558 & US, A, 4882342 | 1, 5, 26-31, 33, 34 | X | JP, A, 64-74 (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), | 1, 5, 26-34 |
| Category ¹⁰ | Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹² | Relevant to Claim No. ¹³ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | JP, A, 57-171973 (Rhone-Poulenc Sant), October 22, 1982 (22. 10. 82), & EP, A, 56766 & US, A, 4421920 | 1, 4, 33, 34 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | JP, A, 59-33264 (Pfizer Corp.), February 23, 1984 (23. 02. 84), (Family: none) | 1, 4, 26-31, 33, 34 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | JP, A, 53-71088 (Abbot Laboratory), June 24, 1978 (24. 06. 78), & US, A, 4093726 & GB, A, 1583357 | 1, 5, 30, 33, 34 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | JP, A, 58-79983 (Kanebo, Ltd.), May 13, 1983 (13. 05. 83), & EP, A, 79545 & US, A, 4430343 | 1, 5, 33, 34 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | JP, A, 63-96174 (Beringer Mannheim GmbH.), April 27, 1988 (27. 04. 88), & DE, A, 3634066 & EP, A, 266558 & US, A, 4882342 | 1, 5, 26-31, 33, 34 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | JP, A, 64-74 (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), | 1, 5, 26-34 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of the Actual Completion of the International Search November 16, 1992 (16. 11. 92) </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of Mailing of this International Search Report December 8, 1992 (08. 12. 92) </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"> International Searching Authority Japanese Patent Office </td> <td style="padding: 5px;"> Signature of Authorized Officer </td> </tr> </table> | | | Date of the Actual Completion of the International Search November 16, 1992 (16. 11. 92) | Date of Mailing of this International Search Report December 8, 1992 (08. 12. 92) | International Searching Authority Japanese Patent Office | Signature of Authorized Officer | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Date of the Actual Completion of the International Search November 16, 1992 (16. 11. 92) | Date of Mailing of this International Search Report December 8, 1992 (08. 12. 92) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| International Searching Authority Japanese Patent Office | Signature of Authorized Officer | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

| | | |
|---|--|------------------------|
| | January 5, 1989 (05. 01. 89), (Family: none) | |
| X | JP, A, 55-160776 (Warnar-Lambert Co.), December 13, 1980 (13. 12. 80), & EP, A, 18151 & US, A, 4271164 | 1, 6, 30, 33, 34 |
| X | JP, A, 61-167688 (Bayer AG.), July 29, 1986 (29. 07. 86), & EP, A, 189045 & US, A, 4621082 | 1, 6, 26-31, 33, 34 |
| X | JP, A, 63-216884 (The Wellcome Foundation Ltd.), September 9, 1988 (09. 09. 88), | 1, 6, 33, 34 |

V. ☒ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☒ Claim numbers 35, because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 35 pertains to a medical treatment of the human body by curing.

2. ☐ Claim numbers, because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim numbers, because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

| | | |
|---|---|--------------------------|
| | & EP, A, 279565 & US, A, 4618759 | |
| X | JP, A, 61-33185 (Pfizer Corp.), February 17, 1986 (17. 02. 86), & EP, A, 168151 & US, A, 4647565 | 1-3, 7-31, 33, 34 |
| X | JP, A, 61-140568 (Mitsui Petrochemical Industries, Ltd. and another), June 27, 1986 (27. 06. 86), & EP, A, 188094 & US, A, 4734418 | 1-3, 7-25, 30, 33, 34 |
| X | JP, A, 3-17068 (Smithkline Beecham Intercredit B.V.), January 25, 1991 (25. 01. 91), | 1-3, 7-25, 33, 34 |

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☐ Claim numbers , because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claim numbers , because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim numbers , because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.

2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:

3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

| | | |
|---|--|-----------|
| X | & US, A, 5064833 & EP, A, 404322 J. Med. Chem., 28(1), 12-17 (1985) | 1-3, 7-34 |
|---|--|-----------|

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☐ Claim numbers . because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claim numbers . because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim numbers . because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国 際 調 査 報 告

国際出願番号PCT/JP 92/ 01258

| | | | |
|---|---|---------------------------|---------|
| I. 発明の属する分野の分類 | | | |
| 国際特許分類 (IPC) Int. Cl. ⁵ C07D215/00, 215/00, 235/00, 239/72, 239/84, 239/94, 239/95, A61K31/47, 31/505 | | | |
| II. 国際調査を行った分野 | | | |
| 調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料 | | | |
| 分類体系 | 分類記号 | | |
| IPC | C07D215/00, C07D235/00, 239/72-95, A61K31/47, 31/505 | | |
| 最小限資料以外の資料で調査を行ったもの | | | |
| III. 関連する技術に関する文献 | | | |
| 引用文献の カテゴリー※ | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 請求の範囲の番号 | |
| X | JP, A, 57-171973 (ローン・ブーラン・サント), 22. 10月. 1982 (22. 10. 82) & EP, A, 56766 & US, A, 4421920 | 1, 4, 33, 34 | |
| X | JP, A, 59-33264 (ファイザー・コーポレーション), 23. 2月. 1984 (23. 02. 84), (ファミリーなし) | 1, 4, 26-31, 33, 34 | |
| X | JP, A, 53-71088 (アボット・ラボラトリーズ), 24. 6月. 1978 (24. 06. 78) & US, A, 4093726 & GB, A, 1583357 | 1, 5, 30, 33, 34 | |
| X | JP, A, 58-79983 (鐘紡株式会社), 13. 5月. 1983 (13. 05. 83) & EP, A, 79545 & US, A, 4430343 | 1, 5, 33, 34 | |
| X | JP, A, 63-96174 (ベーリンガー・マンハイム・ゲ | 1, 5, 26-31, | |
| <p>※引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリーの文献</p> | | | |
| IV. 認 証 | | | |
| 国際調査を完了した日 16. 11. 92 | | 国際調査報告の発送日 08. 12. 92 | |
| 国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP) | | 権限のある職員 特許庁審査官 佐 野 整 博 | 4C 7019 |

第2ページから続く情報

| | | |
|---|--|---------------------|
| | (Ⅲ欄の続き) ゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ヘフツング), 27. 4月. 1988 (27. 04. 88), & DE, A, 3634066 & EP, A, 266558 & US, A, 4882342 | 33, 34 |
| X | JP, A, 64-74 (株式会社 大塚製薬工場), 5. 1月. 1989 (05. 01. 89), (ファミリーなし) | 1, 5, 26-34 |
| X | JP, A, 55-160776 (ワーナー・ランバート・コンパ ニ), | 1, 6, 30, 33, 34 |

V. ☒ 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1. ☒ 請求の範囲 35 は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。

人の身体の治療による処置方法である。

2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲でありかつ PCT 規則 6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。

VI. ☐ 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

1. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲 _____
3. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲 _____
4. ☐ 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。

追加手数料異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。
- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。

| III. 関連する技術に関する文献 (第2ページからの続き) | | |
|--------------------------------|---|--------------------------|
| 引用文献の※ カテゴリー | 引用文献名及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 請求の範囲の番号 |
| | 13. 12月. 1980 (13. 12. 80) & EP. A. 18151 & US. A. 4271164 | |
| X | JP. A. 61-167688 (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト), 29. 7月. 1986 (29. 07. 86) & EP. A. 189045 & US. A. 4621082 | 1, 6, 26-31, 33, 34 |
| X | JP. A. 63-216884 (ザ ウエルカム ファウンデーション リミテッド), 9. 9月. 1988 (09. 09. 88) & EP. A. 279565 & US. A. 4618759 | 1, 6, 33, 34 |
| X | JP. A. 61-33185 (ファイザー・コーポレーション), 17. 2月. 1986 (17. 02. 86) & EP. A. 168151 & US. A. 4647565 | 1-3, 7-31, 33, 34 |
| X | JP. A. 61-140568 (三井石油化学工業株式会社 外1名), 27. 6月. 1986 (27. 06. 86) & EP. A. 188094 & US. A. 4734418 | 1-3, 7-25, 30, 33, 34 |
| X | JP. A. 3-17068 (スミスクライン・ビーチャム・インタークレディット・ビー・ペー), 25. 1月. 1991 (25. 01. 91) & US. A. 5064833 & EP. A. 404322 | 1-3, 7-25, 33, 34 |
| X | J. Med. Chem., 28(1), 12-17 (1985) | 1-3, 7-34 |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.